UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1952-1953 — N° 290

Enquête Sérologique pour le dépistage de la Syphilis en milieu africain

THÈSE POUR LE DOCTORAT DE MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 18 Décembre 1953

par

Claude, Yves, Fernand BLANLŒUIL

Né le 6 Avril 1928 à RABAT (Maroc)

Élève de l'École du Service de Santé Militaire

Examinateurs de la Thèse :

MM. JOULIA, professeur, *Président*
PIÉCHAUD, professeur
LE COULANT, agrégé
PAUTRIZEL, Maître de confér., agrégé

Juges

BORDEAUX
IMPRIMERIE SAMMARCELLI FRÈRES
80 bis, Cours de l'Argonne

1953

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1952-1953 — N° 290

Enquête Sérologique pour le dépistage de la Syphilis en milieu africain

THÈSE POUR LE DOCTORAT DE MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 18 Décembre 1953

par

Claude, Yves, Fernand BLANLŒUIL

Né le 6 Avril 1928 à RABAT (Maroc)

Élève de l'École du Service de Santé Militaire

Examinateurs de la Thèse { MM. JOULIA, professeur, *Président*
PIÉCHAUD, professeur
LE COULANT, agrégé
PAUTRIZEL, Maître de confér., agrégé } *Juges*

BORDEAUX
IMPRIMERIE SAMMARCELLI FRÈRES
80 bis, Cours de l'Argonne

1953

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPÉRIÉ, CHELLE
DOYEN : M. PORTMANN. — **ASSESSEUR :** M. SIGALAS

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PÉRY, LABAT, CHARRIER, DUBREUIL CRUCHET.

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	CREYX BROUSTET
Clinique chirurgicale	PAPIN MASSÉ
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE
Clinique gynécologique	MAGENDIE
Anatomie pathologique et microscopique clinique	DE GRAILLY
Anatomie	DUFOUR
Anatomie générale et histologie	MAYER
Hygiène et Clinique de la tuberculose	PIÉCHAUD
Médecine légale et médecine du travail	DERVILLÉE
Electroradiologie et Clinique d'électricité médicale	REBOUL
Chimie	MESNARD
Matière médicale	GOLSE
Pharmacie	VITTE
Physiologie	FABRE
Clinique médicale des maladies des enfants	FONTAN
Zoologie et parasitologie	SIGALAS
Pathologie générale et expérimentale	SARIC
Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX

	MM
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	POUYANNE
Clinique des maladies infectieuses	AUBERTIN
Chimie biologique et médicale	TAYEAU
Physique médicale et pharmaceutique	PIFFAULT
Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA
Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET
Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN
Toxicologie et hygiène appliquée	CASTAGNOU
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ
Botanique et cryptogamie	GIRARD
Thérapeutique	N...
Hydrologie thérapeutique et Climatologie	DUBARRY.

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

M. BLANQUET (Physique pharmaceutique)

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS :

	MM.
Parasitologie	PAUTRIZEL
Physiologie	Mlle ROUGIER
Bactériologie	MOUSTARDIER
Anatomie pathologique	LÉGER
Anatomie	RIGAUD

	MM.
Pharmacie (1re section)	R. GOLSE
Pharmacie (2e section)	MASQUELIER QUILICHINI
Pharmacie (3e section)	CAZAUX
Biochimie médicale	NEUZIL
Pathologie expérimentale	FAURE

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Médecine générale	DUBARRY F.-J. TRAISSAC BERGOUIGNAN LENG-LEVY LAVIGNOLLE MORETTI
Chirurgie générale	LAUMONIER CHAVANNAZ VILLAR TINGAUD DE PAULIS

	MM.
Obstétrique	CHASTRUSSE FAUGÈRE
Ophtalmologie	BESSIÈRE
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS
Dermatologie et syphiligraphie	LE COULANT
Pédiatrie et puériculture	VERGER
Médecine légale et médecine du travail	L'ÉPÉE
Electro-radiologie	LACHAPÈLE
Odonto-Stomatologie	BENOIT
Urologie	LANGE

AGRÉGÉ LIBRE :

M. MAHON (Obstétrique).

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	LAUMONIER
Accouchements	CHASTRUSSE
Puériculture	VERGER PÉRY
Législation pharmaceutique	COUSTOU
Anatomie	CABANIÉ.
Cryptogamie	LAUBIE
Obstétricie sociale	MAHON.

	MM.
Organographie et physiologie végétale	TEMPÉRE
Chimie biologique analytique	MARQUEVIELLE
Chimie analytique	BABIN
Pathologie chirurgicale	LAUMONIER VILLAR
Zoologie pharmaceutique	BAILENGER

Le Secrétaire principal de la Faculté : ROUGERIE

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

En faible témoignage de ma profonde gratitude et de ma filiale reconnaissance.

A MA FEMME, A MA FILLE

A MON GRAND-PÈRE

A MES FRÈRES

A MES BEAUX-PARENTS

A TOUS LES MIENS ET A MES AMIS

A Monsieur le Medecin-General Inspecteur R. DEBENEDETTI

Directeur du Service de Santé de la IV^e^ Région Militaire,
Médecin des Hôpitaux militaires,
Membre correspondant national de la Société Médicale
des Hôpitaux de Paris,
Membre de la Société Française de Phtisiologie,

Pour la constante bienveillance qu'il nous a témoignée, nous le prions de trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance et de notre respectueux dévouement.

A Monsieur le Médecin Colonel HENRI

Médecin-Chef de l'Hôpital Militaire Robert-Picqué,
Médecin des Hôpitaux Militaires.

Il nous a toujours réservé l'accueil le plus aimable et nous a fait bénéficier pendant un trop court séjour dans son service de sa haute compétence et de sa grande expérience médicales.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre vive gratitude et l'assurance de notre profond respect.

A Monsieur le Médecin-Lieutenant-Colonel L. FAURÉ

Médecin des Hôpitaux Militaires,
Médecin Consultant de la IV^e^ Région Militaire,
Chef du Service de Médecine de l'Hôpital Robert-Picqué.

Nous l'assurons de notre respectueuse reconnaissance pour l'amabilité avec laquelle il a éclairé nos connaissances et guidé notre esprit vers la pratique médicale.

A Monsieur le Médecin-Commandant TASEI

Chef du Service de Dermato-Vénéréologie,
de l'Hôpital Militaire Robert-Picqué.

Il nous a inspiré le sujet de cette thèse et nous a prodigué constamment ses conseils éclairés.

Nous garderons toujours le souvenir des nombreuses marques d'intérêt qu'il nous a accordées et de l'extrême gentillesse qu'il a fait preuve en notre égard.

Nous le prions d'accepter l'assurance de notre sincère gratitude et notre respectueux attachement.

A Monsieur le Médecin-General R. CHAVIALLE

Directeur de l'Ecole du Service de Santé Militaire.

A NOS MAITRES DES FACULTES DE MEDECINE
DE BORDEAUX ET DE LYON

A NOS MAITRES DES HOPITAUX CIVILS ET MILITAIRES

A MES CAMARADES DU PRYTANÉE MILITAIRE
ET DE L'ECOLE DU SERVICE DE SANTE MILITAIRE

A NOS JUGES

Monsieur le Docteur R. PAUTRIZEL

Maître de conférences agrégé
Docteur es sciences
Directeur du Laboratoire départemental de Sérologie,
Expert de l'Organisation mondiale de la Santé,
Croix de Guerre
Officier d'Académie

Il nous a guidé dans l'élaboration et la mise au point de ce travail, ne cessant jamais de nous prodiguer ses précieux conseils. Auprès de lui nous avons trouvé l'accueil le plus encourageant.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

Monsieur le Professeur agrégé LE COULANT

Médecin dermato-vénéréologiste des hôpitaux
Officier d'Académie

Monsieur le Professeur F. PIÉCHAUD

Professeur d'Hygiène et de Clinique de la Tuberculose,
Médecin des Hôpitaux.
Officier de la Légion d'honneur,
Chevalier de l'Ordre de la Santé,
Croix de guerre,
Médaille des épidémies,
Officier de l'Instruction Publique.
Fellow in the American College of Chest Physicians,

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur JOULIA

Professeur de clinique des maladies cutanées et syphilitiques,
Expert de l'Organisation mondiale de la Santé,
Chevalier de la Légion d'Honneur,
Officier de l'Instruction Publique,

Qui nous a fait le très grand honneur de bien vouloir présider cette thèse.

Nous le prions de trouver ici notre témoignage de reconnaissance et de profond respect.

INTRODUCTION

Toute enquête sérologique systématique, bien qu'elle permette de dépister un nombre important de syphilis insoupçonnées, peut être faussée par l'existence de réactions négatives dans certaines formes de la maladie cliniquement évidentes et par la possibilité de réponses positives sous l'influence de divers facteurs extérieurs à la syphilis. Ce dernier problème est d'autant plus important que notre étude se rapporte au milieu africain.

Très tôt, les médecins travaillant en Afrique du Nord et en zone tropicale avaient constaté des pourcentages élevés de sérologies positives chez les Arabes et les Noirs et avaient remarqué que les affections exotiques et des facteurs biologiques raciaux altéraient plus qu'ailleurs la fidélité des examens sanguins. Cependant, il semble que la fréquence anormale de ces résultats abhérents soit imputable en grande partie aux réactions utilisées.

En effet, depuis l'emploi des méthodes sérologiques dans le diagnostic de la syphilis, des procédés aussi nombreux que variés ont été préconisés et cette profusion de réactions prouvait qu'aucune n'apportait une solution idéale. Les biologistes et les cliniciens, tout en s'efforçant de simplifier et de rendre plus pratiques les diverses techniques, se sont attachés à améliorer la sensibilité et la spécificité des tests sanguins. Cette question dépend, en plus des méthodes de réactions elles-mêmes, de la nature de l'antigène utilisé. Nous verrons le progrès sensible que réalise dans ce domaine l'emploi des nouveaux antigènes à base de cardiolipide.

Enfin, au cours de ces dernières années, le sérodiagnostic de la syphilis s'est enrichi d'une nouvelle réaction prouvant

l'existence dans les sérums syphilitiques d'anticorps tréponémicides : « les immobilisines ». Ce test « d'immobilisation des tréponèmes », mis au point par NELSON et MAYER, est d'une spécificité supérieure à celle des réactions classiques et permettrait dans la plupart des cas d'affirmer l'infection syphilitique.

Nous nous proposons d'étudier les résultats obtenus par l'utilisation de réactions sérologiques modernes à base d'antigène cardiolipidique et du test de NELSON, au cours d'examens systématiques faits chez des soldats nord-africains et noirs.

CHAPITRE PREMIER

DE LA REACTION DE WASSERMANN A L'UTILISATION DES ANTIGENES CARDIOLIPIDIQUES ET DU TEST DE NELSON

Au début de ce siècle, de nombreux chercheurs s'efforçaient de découvrir un test biologique permettant de révéler la présence d'anticorps dans le sérum de sujets infestés par le tréponème et ainsi d'objectiver l'atteinte syphilitique.

En 1906, Wassermann, Neisser et Brück eurent l'idée d'appliquer le phénomène constaté par Bordet et Gengou en 1901 : la fixation du complément pour la détection des « sensibilisatrices » spécifiques. Ils mirent au point la première réaction de sérodiagnostic de la syphilis. Ils utilisaient comme antigène des extraits aqueux de tissus riches en tréponèmes, tel que le foie de fœtus hérédo-syphilitique. Cet antigène, mis au contact des anticorps produits dans un sérum humain par l'inoculation tréponémique, forme un complexe capable de fixer le complément. Ce dernier, absent dans le deuxième temps de la réaction, empêche l'hémolyse des « globules rouges de mouton sensibilisés ».

Levaditi, Pierre Marie et Foix aboutirent à des résultats aussi heureux en se servant d'antigènes fort différents : extraits de foie ou d'autres organes indemnes de toute syphilis. De même, les extraits aqueux pouvaient être remplacés par des extraits alcooliques en suspension dans l'eau. Ces auteurs ébranlèrent sérieusement la théorie immunologique du conflit antigène-anticorps proposée par Wassermann et pensèrent qu'il

s'agissait d'une réaction de nature colloïdale : formation d'un complexe entre l'anticorps ou « réagine » contenu dans les globulines du sérum syphilitique et les suspensions colloïdales phosphoaminolipidiques que constituent les extraits alcooliques d'organes normaux. Celles-ci sont improprement appelées antigène car elles n'ont pas la propriété de créer dans l'organisme humain les anticorps correspondants.

Quelle que soit l'hypothèse admise pour expliquer le phénomène et bien qu'actuellement on revienne à la conception immunologique de WASSERMANN, sa réaction fut confirmée par l'expérience clinique et donnant des résultats satisfaisants, se généralisa rapidement.

En 1917-1918, grâce aux travaux des auteurs allemands MEINICKE, SACKS et GEORGI, du Français Arthur VERNES naissait une nouvelle méthode de sérodiagnostic de la syphilis. Celle-ci se base sur la propriété qu'a l'anticorps de floculer en présence de l'antigène correspondant.

Depuis cette époque, un grand nombre de réactions furent préconisées se présentant comme des variantes de la technique de WASSERMANN ou utilisant le phénomène de la floculation. Certaines se proposent de simplifier les méthodes initiales, d'autres visent à améliorer la sensibilité et la spécificité des tests biologiques. Nous ne retiendrons que les plus connues et les plus utilisées en clinique.

Réactions de fixation du complément ou réactions d'hémolyse.

Inspirées de la technique de WASSERMANN, elles sont caractérisées par l'absorption du complément par le complexe lipoïde et sérum syphilitique. Leur mise en évidence est indirecte et fait intervenir le système globules rouges de mouton et sensibilisatrice spécifique correspondante.

Les *réactions au sérum chauffé* sont nombreuses. Elles varient par leurs modes de titrage préalable, par l'emploi d'antigènes plus ou moins sensibles. Certaines sont d'exécution délicate.

La réaction de DESMOULIERES présente comme particularité l'utilisation d'un antigène cholestérolé et le mode de titrage du complément.

BORDET et RUELENS mirent au point leur antigène acétono-alcoolique ayant l'avantage de ne pas fixer le complément en dehors de l'intervention de la sensibilisatrice spécifique. De sensibilité faible, il est par contre d'une excellente spécificité.

La technique de CALMETTE et MASSOL consiste essentiellement à mettre une dose uniforme d'antigène, avec des doses progressivement croissantes de complément.

JACOBSTHAL effectuait le premier temps non à 37°, mais à +4°, température optima pour la fixation du complément.

DEMANCHE employait deux suspensions globulaires sensibilisées de façon différente, dont une avec une dose d'ambocepteur insuffisante pour obtenir l'hémolyse totale, de façon à encadrer la réaction entre deux jalons d'activité hémolytique. Il utilisait aussi deux antigènes de sensibilité différente, un antigène simple, l'autre cholestérolé.

Parmi les méthodes qui ont fait leur preuve, citons encore les réactions de HARRISSON-WYLER, de SORDELLI-MIRAVENT utilisant des antigènes améliorés, la réaction de DEBAINS ne faisant agir qu'une dose très réduite de sérum et dont le premier temps s'effectue à la température du laboratoire.

KOLMER, de 1935 à 1940, préconisa l'emploi d'une formule antigénique nouvelle provenant de l'extrait éthéré de poudre de cœur de bœuf, renforcée par l'addition de lipides insolubles dans l'acétone et faiblement cholestérolée à 0,2 %. Celle-ci donne à la réaction une sensibilité supérieure à celle des autres tests d'hémolyse, tout en lui conservant une excellente spécificité.

Dans les *réactions au sérum frais*, on se sert du complément et des hémolysines naturelles que contient le sang syphilitique. La technique de HECHT, basée sur ce principe, est d'une grande simplicité. Elle consiste à mettre du sérum frais à éprouver, en présence de l'antigène pendant une heure trente à 37°, puis la fixation terminée, à ajouter les globules rouges

de mouton. Cette réaction est malheureusement peu spécifique, et exige l'emploi d'antigènes du type Bordet-Ruelens. En outre, l'existence de sérums anticomplémentaires oblige de fixer préalablement l'index hémolytique du sérum (technique de Hecht-Mutermilch).

Divers procédés visent à apporter des améliorations, tel celui de Ronchese qui élimine l'hémolysine anti-mouton naturelle trop variable et celui de Debains qui ajoute du complément de cobaye et un système hémolytique anti-humain.

Grâce à leur facilité d'exécution, ces réactions ont connu une grande vogue, mais leur manque de précision les ont discréditées et actuellement on ne doit plus les pratiquer.

Réactions de floculation.

Très avantageux parce que les opérations techniques sont simples et les manipulations réduites, leur lecture immédiate et aisée, ces tests consistent à mettre en contact le sérum à examiner et l'antigène titré une fois pour toutes.

La réaction de Vernes au péréthynol fut très employée, bien qu'elle nécessitât un appareillage spécial et compliqué. Elle fut la première à introduire en sérologie la faculté de fixer la richesse du sang en réagines syphilitiques par la mesure photométrique du pouvoir floculant du sérum. Mais elle est lente et peu sensible.

Meinicke mit au point plusieurs tests. Sa réaction d'opacification (Meinicke T.R.) fut avantageusement remplacée par le Meinicke M.K.R.II (clarification). Ce dernier utilise un antigène fait d'extrait alcoolique de myocarde de bœuf préalablement traité par l'éther, additionné de teinture de Tolu et coloré par le bleu Victoria. C'est une méthode très sensible, mais de spécificité médiocre.

De la réaction de Kahn on a pu dire qu'elle était la plus sensible des réactions spécifiques. Aussi occupe-t-elle une place de choix parmi les techniques de floculation. Elle doit ses qualités à son antigène qui est un extrait alcoolique de cœur de

bœuf concentré et cholestérolé. A côté de la réaction de KAHN standard habituelle, existe une réaction de KAHN présomptif qui emploie un antigène sensibilisé. Sa très grande sensibilité nuit à sa spécificité et elle n'est utilisée que pour éliminer tout soupçon de syphilis.

On peut adresser les mêmes reproches au test de HINTON. La réaction de EAGLE est d'une bonne précision tout en gardant une grande sensibilité.

Signalons aussi la réaction de MULLER. La floculation s'observe sous forme d'un conglomérat et non d'un précipité. Elle donne des résultats excellents, mais sa technique est délicate et sa lecture difficile.

Tout récemment, de nouvelles méthodes de sérodiagnostic sont venues compléter les précédentes. Leur but est de simplifier au maximum les opérations techniques et de pratiquer l'examen sur un faible volume de sang. Ce sont les MICRO-RÉACTIONS qui se font aussi bien sur sang frais que sur sang sec.

Les *micro-réactions de floculation sur sérum* connaissent un légitime succès. Aux qualités déjà énumérées s'ajoutent leur grande sensibilité et leur bonne spécificité, grâce à l'emploi d'antigènes améliorés.

La réaction de KLINE sur lames utilise comme antigène un extrait de poudre myocardique purifiée et s'effectue avec une goutte de sérum inactivé par chauffage.

MAZZINI se sert d'un antigène à base de poudre musculaire de bœuf et de poudre de jaune d'œuf, renforcé par l'addition de cholestérol.

Moins connue que les précédentes, la réaction de VON BOROS donne à WOLFF et TEUSCH (100) de bons résultats. L'étude de 25.000 cas examinés leur permet de placer ce test au premier plan des réactions de dépistage pour sa sensibilité et sa spécificité. Il s'effectue très simplement et sa lecture est rapide, se faisant au bout d'une heure. L'antigène de VON BOROS est un extrait

alcoolique de cœur de bœuf sans cholestérol, additionné d'extrait de résine de benjoin.

Sur sang desséché, la micro-réaction de floculation de MEINICKE, avec les variantes de CHEDIAK et de KO-DA-GUO, la micro-réaction d'hémolyse de WASSERMANN (technique de DEMANCHE), bien que très pratiques, sont moins sensibles que les méthodes usuelles et de spécificité moyenne. Leur utilisation est exceptionnelle.

Nous avons rapidement schématisé l'évolution des techniques de sérodiagnostic de la syphilis. Les réactions pour détecter la maladie sont nombreuses et variées et ceci par la diversité des modalités d'exécution et les multiples formules antigéniques proposées. Depuis leur apparition, les méthodes se sont constamment améliorées et actuellement leur sûreté est suffisante pour permettre leur utilisation pratique courante. D'une façon générale, on considère que les réactions de floculation sont plus sensibles, mais un peu moins spécifiques que les réactions de fixation du complément. Aussi, tout sérodiagnostic exige l'association des deux types de réactions. Cependant, ces tests n'ont pas une valeur absolue et les recherches sérologiques actuelles s'efforcent d'obtenir des antigènes encore plus sensibles et plus spécifiques. D'autre part, il serait souhaitable d'adopter des antigènes qui aient une activité sérologique constante et qui soient accessibles et admis par tous. L'organisation mondiale de la Santé (66) s'alarme de la confusion actuelle des méthodes et de leurs résultats et préconise l'établissement d'un antigène étalon international et une méthode uniforme de séroréaction.

Les antigènes les plus couramment utilisés sont des extraits alcooliques de cœur de bœuf qui doivent leur activité sérologique à leur richesse en phosphoaminolipides. Or, ceux-ci forment un mélange complexe et chaque antigène obtenu par une technique d'extraction propre à son auteur renferme des quantités variables du principe actif, d'où la différence de leurs propriétés antigéniques. Très vite les biologistes pensèrent que

l'isolement et la purification de ce principe actif permettrait d'obtenir un antigène de meilleure qualité et possédant une activité sérologique constante.

Les antigènes à base de cardiolipide (1).

Mary Pangborn (67 à 73) orienta ses travaux dans ce sens. En 1941, elle réussit à isoler du cœur de bœuf un phospholipide et lui donna le nom de « *cardiolipine* ». Cette substance est un acide phosphatidique complexe, c'est-à-dire un composé ne contenant pas de base azotée, ce qui le différencie des phospholipides, tels que la lécithine, la céphaline, la sphingomyéline. Dans les extraits de tissus, il se présente sous forme de sels solubles dans les solvants organiques, ce qui permet sa purification (acide tétraglycéro-triphosphorique estérifié par cinq molécules d'acide linoléique et une molécule d'acide oléique). Le cardiolipide n'est pas un corps simple, mais un mélange de plusieurs acides phosphatidiques voisins que l'on peut séparer par chromatographie. Les variations des proportions de ces divers constituants ne nuisent en rien à la constance de son activité antigénique (Pangborn, Faure et Coulon [21], Rice et Osler [83]). Cependant, employé seul comme antigène, il ne manifeste pas d'activité sérologique notable car il possède un fort pouvoir anti-complémentaire.

M. Pangborn isola aussi du muscle cardiaque de la lécithine purifiée, phosphatide azoté, mais elle constata qu'elle était inactive. Par contre, l'addition de lécithine inerte par elle-même, augmente considérablement les propriétés antigéniques du cardiolipide. Le docteur et Mrs Maltaner (51) montrèrent que cette association est essentielle et fixèrent le rapport optimum entre ces deux substances : cinq parties de lécithine pour une partie de cardiolipide. On ajoute au mélange du cholestérol afin d'augmenter sa sensibilité et cet effet sensibilisateur

(1) On utilise indifféremment dans la littérature le terme de cardiolipide ou de cardiolipine. La première dénomination est plus conforme à la terminologie chimique internationale puisqu'il n'entre pas de base azotée dans ce corps qui est un phospholipide.

permet d'utiliser des quantités moindres de cardiolipide et de lécithine. Ainsi, l'antigène renferme trois constituants. Actuellement, grâce aux recherches des Maltaners (51), de Harris et Portnoy (29), de Cordier et Sexe (9), l'équilibre quantitatif entre ces trois substances est résolu. M. Pangborn propose la formule antigénique suivante, adoptée par l'armée américaine :

Cardiolipide	0,0175 %
Lécithine	0,0875 %
Cholestérol	0,3 %

Sur le plan pratique, la production d'un antigène idéal et standard se heurte encore à la préparation d'une lécithine uniformément pure. Un tel antigène doit en effet être stable et présenter une activité sérologique toujours identique. Le cardiolipide et le cholestérol n'offrent guère de difficulté pour les obtenir à l'état chimiquement pur. Les lécithines naturelles ne constituent pas des entités chimiques définies, mais des mélanges d'homologues présentant différentes combinaisons d'acides gras d'où possibilité de variations, selon les origines d'extraction; de plus, la purification de la lécithine est rendue difficile par le fait qu'elle donne un composé neutre qui ne se combine ni avec les acides, ni avec les bases et qu'elle retient en solution d'autres substances difficilement séparables. Marguerite Faure conseille de l'extraire du jaune d'œuf de préférence au cœur de bœuf. Son obtention est plus aisée et elle permet de préparer des lots antigéniques donnant des résultats beaucoup plus uniformes.

Il est possible, de nos jours, d'utiliser des antigènes cardiolipidiques purs, stables et relativement standardisés du point de vue chimique. Ces nouveaux antigènes peuvent être employés aussi bien dans les réactions de déviation du complément que dans les épreuves de macro ou microfloculation et remplacer avec succès les antigènes bruts, extraits de divers tissus. Kolmer (44), Kline (43), Mazzini ont modifié leurs tests pour y adopter l'emploi d'antigènes cardiolipidiques. Au cours

de ces dernières années, leur utilisation a permis à Harris, Rosenberg et Riedel (30, 31) de mettre au point une nouvelle réaction de floculation sur lame, le V.D.L.R. (Venereal Disease Research Laboratory).

Les multiples travaux poursuivis dans tous les pays sur les antigènes à base de cardiolipide sont très favorables à leur utilisation et à leur généralisation. Il ressort effectivement des publications les plus récentes que ces antigènes sont nettement supérieurs aux extraits classiques de cœur de bœuf cholestérolés ou non (Storck [87] et Fischer [23], Mac Dearman et Cottrel [49], Arnold et Mahoney [2], Boas [5], Hasselmann [32]). Non seulement la sensibilité des réactions est notablement accrue, mais surtout celles-ci sont beaucoup plus spécifiques et permettent d'obtenir des résultats sérologiques d'une plus grande sûreté.

Cependant, certains auteurs font quelques restrictions. Vogelsang (97, 98), Lundback (48) trouvent que les antigènes cardiolipidiques ont une sensibilité inférieure aux antigènes bruts, tout en recommandant leur utilisation « car leur spécificité supérieure constitue un progrès important en matière de sérologie de la syphilis ». Joulia, Pautrizel et Texier (38) nous prouvent au contraire que l'emploi du cardiolipide comme antigène permet d'augmenter la sensibilité des tests sérologiques. Examinant les sérums de 145 sujets atteints de lésions syphilitiques tertiaires traités ou non, avec des antigènes à base de cardiolipide (réactions de Kolmer, de Debains, de Kline, du V.D.L.R.) ils constatent que les tests d'hémolyse et de floculation sont positifs dans 97 % des cas au cours des syphilis tertiaires à manifestations viscérales et dans 100 % des cas chez les syphilitiques porteurs de lésions tertiaires cutanéo-muqueuses, alors que le pourcentage des réactions positives oscille entre 23,7 % et 70 % avec l'utilisation d'antigènes empiriques.

Pour apprécier la sensibilité et la spécificité des antigènes cardiolipidiques, ces auteurs (36) ont comparé sur un millier de sérums les réactions de Kline, V.D.L.R., Kolmer et Debains

avec celles de KAHN, MEINICKE et HECHT (ces dernières pratiquées avec des antigènes empiriques). Dans l'ensemble, les résultats relevés sont toujours en faveur des antigènes au cardiolipidique.

Il semble que les variations de sensibilité observées par certains, soient imputables aux techniques employées. En effet, MARY PANGBORN fait remarquer que les qualités de son antigène ne peuvent pas être considérées en elles-mêmes, mais en fonction des modalités auxquelles participe cet antigène.

Actuellement, on ne devrait plus se servir d'autres antigènes dans la sérologie de la syphilis tant pour les réactions d'hémolyse que pour celles de floculation. Un autre grand avantage de ces antigènes réside dans le fait qu'on peut les obtenir à un degré sensiblement égal d'activité, ce qui résout en partie le problème de la standardisation. Dans ce domaine, il resterait à unifier les techniques sérologiques afin d'utiliser un petit nombre de réactions bien choisies et appliquées par tous.

Il est certain que les méthodes modernes de sérodiagnostic et l'emploi des antigènes à base de cardiolipide ont considérablement amélioré la sensibilité et la spécificité des tests sanguins. Cependant, on ne saurait écarter entièrement le risque de réaction non spécifique.

Nous disposons maintenant d'un nouveau procédé qui fournit aux sérologistes et aux cliniciens des réponses d'une sûreté plus grande.

Le test d'immobilisation des tréponèmes de Nelson et Mayer ou T.P.I. (1).

Les travaux de TURNER (95), recherchant des anticorps tréponémicides, aboutirent à la création d'un test dit de « protection ». Le but de cette réaction est de mettre en évidence dans le sérum de sujets syphilitiques, l'existence d'anticorps « inhibiteurs ou protecteurs». TURNER fait agir pendant 6 heures à

(1) Treponema Pallidum Immobilization.

36° le sérum à examiner sur une suspension de tréponèmes pâles très virulents pour le lapin (souche Nichols) en présence de complément fourni par du sérum frais de cobaye. Il injecte ensuite par voie intradermique ce mélange à un lapin neuf. Une réaction positive se manifeste par une absence de lésion au niveau du point d'inoculation ou par une lésion cutanée discrète avec une incubation plus longue. Elle signifie que le sérum testé renferme des anticorps inhibiteurs et signe l'infection syphilitique. Au contraire, des tréponèmes indemnes provoquent l'apparition d'un chancre typique et l'incubation est d'une durée normale.

Ce test, d'après les résultats de l'auteur, est d'une grande spécificité, mais sa réalisation pratique est difficile et sa lecture délicate. Bien que son utilisation courante ne soit pas entrée dans le domaine de la sérologie, il ouvrit la voie des recherches sur les anticorps spécifiques du tréponème et permit la découverte du test « d'immobilisation des tréponèmes ».

C'est à l'Université de Baltimore que les deux collaborateurs de Turner, Nelson et Mayer (62) mirent au point une épreuve sérologique plus simple, d'interprétation plus aisée et tout aussi spécifique que le test de « séroprotection ».

La réaction consiste à mettre en contact pendant au moins 18 heures à 37° du sérum inactivé d'un individu syphilitique, du sérum frais de cobaye apportant le complément et une suspension de tréponèmes très virulents pour le lapin et conservés vivants dans un milieu spécial. Au bout de ce laps de temps les tréponèmes s'immobilisent et meurent en proportion importante. Inversement, en présence d'un sérum normal, ils conservent une mobilité parfaite. Si on chauffe le sérum de cobaye afin de détruire le complément, l'immobilisation ne se produit pas. On se trouve donc en présence d'une réaction immunologique s'exerçant grâce à l'intervention du complément sur un antigène sensibilisé par un anticorps correspondant. Ce dernier appelé « immobilisine » est nettement distinct de cet autre anticorps qu'est la « réagine syphilitique ». On ne le détecte que

dans les sérums de sujets ou de lapin infestés par le tréponème et il n'existe pas dans les sérums normaux. Les immobilisines sont des globulines à poids moléculaire beaucoup plus faible que les globulines réagines. Elles sont élaborées vis-à-vis de fractions antigéniques thermolabiles et semblent être des anticorps antiprotéiniques n'ayant pas de rapport avec les anticorps protecteurs (74).

Le principe du test d'immobilisation des tréponèmes est donc très simple, mais sa réalisation pratique se heurte à de nombreuses difficultés. Nelson et ses collaborateurs (58, 61, 62, 63, 64) réussirent à préparer un milieu permettant de conserver pendant plusieurs jours la mobilité et la virulence du tréponème pâle. Nous savons, en effet, que les spirochètes, en dehors de l'organisme, subissent très rapidement le phénomène d'autoagglutination agonique spontanée. Ce milieu de survie est un mélange très complexe et instable. Il comprend notamment une fraction d'albumine sérine de bœuf, d'ultrafiltrat de sérum, du thyoglycolate de soude, de la cystéine, du glutathion, du pyruvate de soude et son pH doit être fixe. Il peut être préparé d'avance, filtré en bloc, congelé à moins 20° et utilisé ainsi pendant deux à trois semaines.

En outre, il faut obtenir une souche antigénique de tréponèmes non sensibilisés. Ceux-ci sont incultivables sur les milieux usuels et leur inoculation à l'animal provoque précocement la formation d'anticorps antitréponémiques dont ils s'imprègnent in vivo au cours de l'infection syphilitique expérimentale. Ils sont donc sensibilisés avant d'être prélevés et dans le phénomène d'immobilisation il est impossible de fixer le rôle de ces anticorps ou de ceux contenus dans le sérum examiné. Pour supprimer cette cause d'erreur, l'antigène utilisé est une suspension de tréponèmes très pathogènes pour le lapin (souche Nichols), dont la virulence est entretenue par passages rapprochés sur les testicules de lapin. Dans ces conditions, les spirochètes donnent une orchite aiguë précoce (6 à 11 jours après l'inoculation) avec un exsudat riche en germes et avant

même que l'organisme du lapin n'ait eu le temps d'élaborer des « anticorps immobilisants ». Cependant, ce problème demeure une des difficultés majeures du T.P.I. et pour prévenir la sensibilisation des tréponèmes in vivo, Nelson s'est adressé aux rayons X. La méthode consiste à irradier les lapins 48 à 72 heures avant l'inoculation par une dose de 600 r. au total, en une seule exposition. Mayer et Seldeen préconisent l'administration de moutarde azotée.

Ce test exige une série d'opérations techniques assez complexes et délicates et il est absolument nécessaire de les effectuer avec une aseptie rigoureuse car la moindre souillure microbienne fausse les résultats. Nous décrirons brièvement les divers temps du T.P.I.

On inocule dans chaque testicule d'un lapin 0,8 cc d'une suspension de tréponèmes de la souche Nichols contenant environ 50 spirochètes par champ microscopique.

On prélève aseptiquement les testicules 5 à 11 jours après l'inoculation alors que l'orchite aiguë évolue cliniquement depuis 48 heures. On les découpe en tranches fines et on les dispose dans un flacon spécial contenant le milieu de survie et sous atmosphère inerte (95 % d'azote et 5 % de gaz carbonique). L'utilisation de ce mélange gazeux est essentielle, car le tréponème est extrêmement sensible à l'oxygène.

L'extraction se fait par agitation lente à 35° pendant 30 à 45 minutes. Les tréponèmes passent ainsi dans le milieu de survie. On centrifuge à 1.000 tours-minute pendant 10 minutes pour éliminer les débris cellulaires et les spermatozoïdes. On recueille stérilement le liquide surnageant et on vérifie la richesse de la suspension en tréponèmes. Il faut que l'émulsion comporte de 12 à 15 tréponèmes par champ ultramicroscopique.

On répartit ensuite la suspension dans les tubes contenant les sérums à examiner et le complément fourni par du sérum frais de cobaye.

Chaque réaction comporte deux tubes :

Tube réaction comprenant :

Sérum à tester inactivé	0,05 cc.
Complément actif	0,1 cc.
Antigène (émulsion de tréponèmes)	0,4 cc.

Tube témoin de survie comprenant :

Sérum à tester inactivé	0,05 cc.
Complément inactif (chauffé 30 m. à 56°)	0,1 cc.
Antigène (émulsion de tréponèmes)	0,4 cc.

La lecture s'effectue après 18 heures d'étuve à 37°, le contenu des tubes placé en atmosphère inerte. On compte au microscope à fond noir le nombre de tréponèmes mobiles et immobiles et on établit un pourcentage sur un minimum de 50 spirochètes.

Le témoin survie doit comporter au moins 90 % de tréponèmes mobiles, soit 5 morts au maximum sur 50. Le témoin réaction, s'il est positif, présente en principe 100 % de tréponèmes immobiles et, s'il est négatif, le même pourcentage de spirochètes mobiles que dans le témoin survie.

On calcule le taux « d'immobilisation spécifique » d'après la formule suivante :

$$\frac{\%\text{ de tréponèmes mobiles dans le tube témoin} - \%\text{ de tréponèmes mobiles dans le tube réaction}}{\%\text{ de tréponèmes mobiles dans le tube témoin.}} \times 100$$

— Au-dessous de 20 %, le test est négatif.
— Au-dessus de 50 %, le test est positif.
— Entre 20 et 50 %, le résultat est douteux.

Ce simple résumé nous montre que les difficultés techniques sont nombreuses : manipulations malaisées exigeant une

aseptie totale, appareillage important, réaction longue et fréquence des incidents compromettant les résultats (impossibilité d'obtenir une orchite précoce, pas de survie dans le tube témoin par suite d'un sérum toxique souillé par d'autres germes, contenant de la pénicilline, etc...). Il est important de vérifier s'il reste un excès de complément. Le T.P.I. pour ces diverses raisons, n'est pas encore entré dans la pratique courante de laboratoire.

Le test d'immobilisation présente un intérêt considérable, car il semble absolument spécifique des tréponématoses. Il permet de dépister certaines formes de syphilis dans lesquelles la sérologie classique demeure parfois négative : syphilis latentes, formes tertiaires ou congénitales. Il permet de résoudre le problème des fausses réactions positives ne correspondant à la moindre atteinte syphilitique. Il constitue donc un apport précieux dans tous les cas où les réactions courantes sont défaillantes ou discordantes avec la clinique. Cependant, une petite restriction s'impose. Le T.P.I. peut donner des réponses positives en dehors de la syphilis, dans certaines maladies exotiques dues à des spirochètes voisins du tréponème pâle : pian, bejel, mal del Pinto. Il s'agit de réactions de groupe et de nombreuses observations ont mis en évidence une immunité croisée entre ces différentes tréponématoses et en particulier entre la syphilis et le pian.

Au cours de l'infection syphilitique, les « immobilisines » apparaissent dans le sang plus tard que la « réagine ». Ainsi, pendant la période primaire, les réactions classiques deviennent positives avant le test de Nelson. Le taux des « immobilisines » croît pour atteindre en général une valeur très élevée dans les affections anciennes et l'organisme parasité les élabore pendant un temps beaucoup plus long que la « réagine ». Après traitement, le test de Nelson se négative plus lentement que les réactions courantes.

Il est possible de faire des dosages quantitatifs des « immo-

bilisines » par la méthode des dilutions progressives. En fait, ceux-ci ne sont guère utilisés couramment, car il est beaucoup plus facile de rechercher le taux des « réagines ». Nous verrons ultérieurement l'importance pour le clinicien de pouvoir suivre l'évolution de la courbe des « réagines » ou des « immobilisines ».

CHAPITRE II

CONSIDERATIONS SUR LE DEPISTAGE SEROLOGIQUE SYSTEMATIQUE EN MILIEU AFRICAIN

De nombreux auteurs, tant français qu'étrangers, se sont penchés sur le problème du dépistage de la syphilis et posent la question de savoir si l'examen sérologique systématique présente assez d'avantages pour se justifier. TOURAINE (91, 92) accuse la sérologie d'être infidèle et ajoute : « il peut être dangereux et trompeur d'éliminer ou d'affirmer la syphilis sur le seul témoignage d'un résultat positif ou négatif ». Discutant les divers épithètes qui furent appliqués à l'examen sérologique obligatoire avant le mariage, cet auteur nous dit que celui-ci est « insuffisant, inopérant et dangereux »; insuffisant, car une sérologie négative ne signifie pas absence de syphilis, inopérant, car la plupart des sujets demeurent indifférents et négligent le traitement, dangereux, quand on découvre une sérologie faussement positive. DUVERNE (16) précise que « la sérologie sanguine n'a qu'une valeur relative, qui tient sans doute à la personnalité de l'exécutant, mais aussi à toute une série de facteurs indépendants de lui. On doit toujours critiquer, en fonction de la clinique, une réaction, qu'elle soit positive ou négative ». MASSIA (52) déplore la « masse des procédés sérologiques utilisés » et constate « qu'on ne devrait donc guère s'étonner de quelques rares résultats surprises, mais admirer qu'il ne s'en produise pas davantage ». DUVERNE, PEYROT et BONNAYME (17) écrivent : « nous pensons qu'un dépistage uniquement sérologique est insuffisant et doit être suivi d'un exa-

men clinique. Des interprétations prématurées ou erronées de sérologies douteuses et souvent non spécifiques sont un danger extrêmement important, inhérent au dépistage sérologique systématique; mais avec un peu d'attention et de patience, on doit arriver à supprimer ou au moins diminuer de telles causes d'erreurs ».

En effet, les progrès obtenus depuis 1906 dans le domaine de la sérologie syphilitique n'ont pas permis de résoudre dans tous les cas le problème des fausses réactions biologiques et nous concevons l'importance de cette question dans les examens systématiques. Parfois, la sérologie courante s'avère insuffisante pour révéler l'existence de certaines formes de la syphilis cliniquement évidentes. Il s'agit des fausses réactions négatives. Mais nous nous attacherons plus spécialement à l'étude des fausses réactions positives que l'on découvre chez certains sujets en dehors de tout signe clinique ou de toute cause possible de syphilis. Ce problème est d'autant plus grave que notre travail se rapporte à des Africains chez lesquels de nombreux facteurs sont susceptibles de fausser les résultats et altèrent plus qu'ailleurs la fidélité et la spécificité des examens sérologiques.

Les fausses réactions sérologiques en milieu africain.

Depuis longtemps, la question des fausses réactions biologiques de la syphilis en milieu africain et particulièrement en milieu tropical, avait été mise en évidence et se posait à l'attenton des médecins avec une acuité de plus en plus accrue devant la multiplication et l'obligation des examens systématiques. Le nombre des réactions positives est, en effet, beaucoup plus élevé à l'intérieur de la zone tropicale que dans les régions tempérées et il semble que cette fréquence anormale de séropositivité soit imputable en partie à un nombre important de réactions non spécifiques. Déjà, il y a trente ans, A. Touraine (93) avait dressé une longue liste d'affections au cours desquelles la réaction de Wassermann pouvait être positive. Ces

dernières années, cette liste s'est considérablement allongée et le problème des réactions faussement positives s'est nettement précisé, grâce aux travaux de nombreux auteurs, anglo-saxons pour la plupart. Pendant la deuxième guerre mondiale, l'extension des champs d'opérations militaires sur toute la zone tropicale a permis d'étudier sur une grande masse de militaires exposés aux affections exotiques, les variations d'une sérologie en dehors de toute syphilis cliniquement constatée. Les chiffres cités par MOORE (57) de 75.000 soldats présentant une sérologie positive à leur démobilisation, alors que cette dernière était négative à leur incorporation et qu'ils n'avaient pas contracté de syphilis évidente pendant leur service, situe l'importance de cette question.

Il convient tout d'abord de définir ce que l'on entend par réaction faussement positive. MOORE demande quatre conditions pour autoriser une telle qualification :

« 1° Le sujet ne doit pas avoir d'histoire antérieure d'infection syphilitique ou de traitement pour la syphilis.

» 2° Il doit avoir été d'une manière certaine, séro-négatif dans le récent passé.

» 3° Il doit avoir présenté une des infections qui produisent des épreuves positives fausses et au cours de laquelle, ou peu de temps après, l'épreuve se positive.

» 4° Il doit être soumis continuellement à des épreuves sérologiques quantitatives. Il doit alors spontanément, en l'absence de tout traitement antisyphilitique, négativer son sérum en l'espace de trois à six mois ».

Quelles sont les causes des fausses réactions positives ? Dans un article consacré à « l'intérêt du test de NELSON en milieu tropical », RANQUE, GALLAIS, DEPIEDS et MOIGNOUX (79) ont fait une étude approfondie de l'influence des maladies exotiques, du milieu, des races et des facteurs ambiants sur la production des réactions sérologiques non spécifiques. En nous inspirant de leur travail et des publications de TOURAINE (92) et de DEMANCHE (11) en France, de MONTESTRUC (56) à la Martinique, et de

Sautet (86) à la Guadeloupe, nous distinguerons trois groupes de causes pouvant provoquer des fausses séropositivités.

1° Par défaut de technique.

2° Réactions syphiloïdes.

3° Réactions biologiques.

Causes techniques.

a) Erreurs dans le prélèvement ou l'étiquetage des spécimens (sujets non à jeun; traces d'iode, d'éther, d'alcool, etc.)

b) Utilisation d'échantillons de sangs altérés ou hémolysés.

c) Erreurs dans l'exécution des séro-réactions.

d) Emploi de produits ou de réactifs défectueux.

e) Erreurs dans la notation ou le relevé des résultats définitifs.

Ces causes techniques peuvent évidemment être ramenées à un pourcentage minimum dans des centres bien outillés et bien spécialisés.

Réactions syphiloïdes.

Ce sont surtout les réactions syphiloïdes qui nous intéressent en milieu tropical, car elles sont à l'origine des plus nombreuses erreurs sérologiques. Montestruc affirme que « les fausses réactions biologiques de la syphilis sont la règle au cours des maladies dues à un microorganisme voisin du Treponema pallidum ». Contrairement aux réactions biologiques, elles sont durables et fréquemment persistent après la guérison apparente de la maladie. Souvent elles surviennent dans des affections dont la clinique est très proche de celle de la syphilis et rendent le diagnostic différentiel encore plus délicat. Nous étudierons dans cette catégorie les tréponématoses, les spirochétoses, les leishmanioses et les trypanosomiases.

Les tréponématoses.

Elles groupent trois maladies provoquées par des spirochètes ayant une parenté très étroite avec le tréponème pâle.

Ces agents pathogènes présentent une morphologie, une mobilité et des affinités tinctoriales identiques à celles du germe de la syphilis. En outre, il existe une immunité croisée entre ces différentes affections et en particulier entre le pian et la syphilis.

La lecture de quelques statistiques nous montre que la sérologie classique est presque constamment positive dans les tréponématoses.

Le bejel, que certains auteurs considèrent comme une forme de syphilis arabe bénigne, donne toujours des réactions de Kahn et Kolmer positives. Guthe (27) en Ethiopie, trouve 70 % de fausses réactions positives.

Les études biologiques chez les pianiques ont donné lieu à un plus grand nombre de publications. E. Maltemer (50) constate 95 % de séropositivités, Pineda (76) aux Philippines, 90 %. Guthe estime que le pian s'accompagne de séroréactions positives dans tous les cas.

Le caraté ou Mal del Pinto qui s'apparente cliniquement au pian, fournit des pourcentages semblables, aux environs de 90 %.

Il est donc très difficile d'individualiser la syphilis par les seules réactions sérologiques courantes et il semble que l'emploi des tests sanguins modernes à base d'antigène cardiolipidique ne puisse guère améliorer les résultats dans ces maladies. Leur séparation immunologique apparaît aussi délicate par le test d'immobilisation. En effet, les premières recherches effectuées sur les sérums de sujets infestés par Treponema pertenue, montrent que ce test est souvent positif. Nelson (60) observe que «des anticorps immobilisants sont produits dans le pian avec réaction croisée et immobilisation de Treponema pallidum in vitro ». Il est possible que le test de Nelson permette de différencier sérologiquement le caraté et la syphilis, Varela (96) considérant qu'il n'y a pas d'immunité croisée entre ces deux parasitoses.

La rareté du béjel et du caraté en Afrique française ne

peut fausser les résultats d'une enquête sérologique. Par contre, la grande fréquence du pian dans toute la zone inter-tropicale africaine, constitue une cause d'erreur importante. Dans ces cas la clinique reste primordiale car elle permet de séparer nettement le pian et la syphilis.

Les spirochétoses.

Dans les diverses fièvres récurrentes, on évalue de 10 à 15 % le nombre des réactions faussement positives. La positivité apparaît de une à trois semaines après le début de la température et disparaît rapidement à la fin de celle-ci.

Le sodoku entraîne des pourcentages plus élevés que dans les fièvres récurrentes; on s'accorde à les situer autour de 50 %. La sérologie vire pendant la phase fébrile de la maladie, surtout après la première poussée aiguë.

L'association fuso-spirillaire de VINCENT à l'origine de l'ulcère phadégénique des pays chauds est susceptible de provoquer des modifications sérologiques. Ces dernières peuvent être rattachées soit à la présence du spirochète de VINCENT, soit à des perturbations de l'équilibre humoral des malades qui présentent en général un terrain affaibli et une résistance amoindrie surtout dus à la syphilis (24), mais aussi à la déficience alimentaire. Nous verrons ultérieurement qu'il existe des rapports entre la sérologie et l'état humoral d'un sujet et que les constantes physiologiques du sérum peuvent être altérées par l'insuffisance nutritionnelle. De toute façon, il faut savoir, devant une ulcération en milieu tropical, qu'une sérologie positive ne signifie pas obligatoirement pian ou syphilis.

La spirochétose ictéro-hémorragique n'est pas une maladie purement exotique. Sa distribution géographique est beaucoup plus étendue que celle des maladies précédentes, mais elle revêt dans les pays tropicaux une gravité plus importante que dans nos régions. Elle entraîne un pourcentage de réactions faussement positives sensiblement égal à celui des autres spirochétoses.

Les leishmanioses.

D'observation rare en Afrique noire, les leishmanioses sont fréquentes dans tout le pourtour du bassin méditerranéen et l'Afrique du Nord constitue un des foyers les plus denses du Kala-Azar. GUTHE estime que les réactions sérologiques sont habituellement positives dans la leishmaniose viscérale et souvent l'étude des tests sanguins est nécessaire pour faciliter le diagnostic différentiel entre les formes du nourrisson et l'hérédo-syphilis.

Le nombre des fausses réactions positives se situe autour de 20 % dans le Bouton d'Orient dû à la Leishmania tropica. La confusion de cette lésion est possible avec un ulcère pianique, plus rarement avec un chancre ou une gomme syphilitique.

Les trypanosomiases.

La présence dans l'organisme humain du Trypanosoma gambiense et rhodosiense donne, d'après BAYLET (4), des réactions non spécifiques dans un maximum de 16 % des cas environ. A l'Institut de la maladie du sommeil à Bobo Dioulasso, MONNET et BAYLET (55) ont examiné la sérologie de trypanosomés aux deux stades cliniques de la maladie. Ils trouvent au cours de la première période (phase lymphaticosanguine) 24,5 % de réactions positives et pendant la phase neurovégétative 28,7 % de séropositivités. Enfin sur 200 anciens malades traités, BAYLET découvre 15 % de sérologies positives. Il apparaît ainsi qu'il y a une chûte de la séropositivité au cours de l'évolution de la maladie vers la guérison.

A Marseille, RANQUE, GALLAIS et leurs collaborateurs ont effectué un certain nombre de T.P.I. sur des sérums ou des L. C.R. provenant soit de sujets atteints de maladie du sommeil, soit des malades inoculés avec Trypanosoma gambiense dans un but thérapeutique, soit de cobayes servant à l'entretien de la souche du trypanosome. Les réactions sérologiques classiques avaient été faites au laboratoire de la IX^{e} Région militaire où l'on exécute les tests de KOLMER, de KAHN et de KLINE et au

laboratoire de l'Institut Pasteur de Dakar avec KOLMER, KAHN, KLINE et V.D.L.R.

Dans la trypanosomiase africaine spontanée, les auteurs ont trouvé sur 20 malades une seule fausse sérologie très nette et une sérologie douteuse avec T.P.I. négatif.

Dans l'étude du comportement du T.P.I. au cours des trypanosomiases expérimentales thérapeutiques, RANQUE et GALLAIS sur 5 cas examinés ont constaté une seule discordance entre les méthodes classiques et le test de NELSON et encore il ne s'agissait que d'une positivité transitoire de la réaction de KOLMER dans le L.C.R.

Enfin, sur le sérum de six cobayes trypanosomés, aucune sérologie ne s'est révélée positive.

Les auteurs concluent en écrivant : « la maladie du sommeil ne semble pas devoir gêner souvent médecins et biologistes dans l'interprétation des résultats de la sérologie classique ».

Les modifications aux réponses sérologiques dans la maladie de CHAGAS due à Trypanosoma cruzi, apparaissent analogues à celles observées dans la maladie du sommeil.

Réactions biologiques.

Les fausses réactions biologiques, nous dit TOURAINE, « sont celles qui donnent occasionnellement et passagèrement des positivités au cours de nombreuses affections ». D'après DEMANCHE, les caractères principaux de ces réactions résident en ce qu'elles « ne sont pas franchement positives; ce sont des réactions atténuées, souvent dissociées, affectant plus spécialement les méthodes de floculation; de plus elles sont transitoires ». Elles s'observent, en pathologie générale, dans les infections aiguës graves, certaines infections bénignes (érythème polymorphe, herpès, mononucléose infectieuse), les affections cachectisantes (tuberculose, cancer), les troubles de la crase sanguine, les interventions thérapeutiques, les vaccinations mixtes (typhus, fièvre typhoïde, tétanos, fièvre jaune), des intoxications, etc. En fait presque chaque état morbide ou

maladie non syphilitique peut provoquer une réaction non spécifique chez le sujet sensible.

En pathologie exotique, les fausses réactions biologiques sont dues aux deux grandes endémies : lèpre et paludisme. Nous compléterons leur étude par celle des rickettsioses et des filarioses.

Nous aborderons ensuite l'influence du milieu, de la race et des facteurs ambiants. On observe en effet, un certain nombre de réactions non spécifiques chez des individus tout à fait normaux et leur fréquence semble plus grande dans la race noire. Nous verrons le rôle des perturbations humorales à l'égard des réactions sérologiques et l'influence de l'alimentation et du parasitisme sur ces modifications des constantes physiologiques du sérum.

La lèpre.

Déjà en 1908, Ehlers (19) au cours d'une mission qu'il fit aux Antilles, découvrait 45 réactions de Wassermann positives transitoirement sur 47 lépreux examinés. Depuis, de nombreux travaux ont été consacrés à cette question et la plupart des statistiques publiées, bien que donnant des pourcentages assez variables, indiquent que les fausses positivités sont plus nombreuses dans la lèpre cutanée que dans la forme nerveuse de la maladie. Hazen (33) à la léproserie de Carville, aux Etats-Unis, pense que « la positivité est d'autant plus fréquente que la lèpre est de forme cutanée et plus avancée ».

Touraine (92) estime que la lèpre tuberculeuse donne 55 à 93 % de sérologies positives, la lèpre mixte de 47 à 70 % et la lèpre nerveuse de 7 à 27 %.

Faget (20) enregistre un maximum de réactions positives dans la forme lépromateuse (60 %) et dans la forme mixte (55 %), un minimum dans la forme nerveuse (17 %).

Baylet (4) publie des pourcentages sensiblement inférieurs aux précédents :

Lèpre tuberculoïde : 22,5 % de sérologie positive;
Lèpre lépromateuse : 13 % de sérologie positive.
Lèpre indéterminée : 22 % de sérologie positive.

Quant à l'interprétation de ces résultats, les opinions des auteurs s'opposent. Les uns affirment que la lèpre par elle-même peut être à l'origine de réactions sérologiques positives. Les autres pensent que les lépreux qui présentent des tests sanguins positifs sont en même temps atteints de syphilis ou de pian. Lloyd et Mitra (47) aux Indes, Radna (78) au Congo Belge soumettent les lépreux ayant une sérologie positive, au traitement antisyphilitique et constatent que de nombreux sujets redeviennent négatifs.

Au cours de ces dernières années, plusieurs auteurs ont utilisé le T.P.I. pour contrôler les modifications des réactions sérologiques classiques au cours de l'infection hansénienne.

Nelson (59) en 1950, étudia la sérologie de 75 malades de la léproserie de Carville avec la réaction du V.D.L.R. et un test de fixation du complément à base d'antigène cardiolipidique et d'autre part avec le T.P.I. Aucun des malades ne présentait d'antécédent, signe ou symptôme de syphilis. Il obtint les résultats suivants :

Sur les 75 sérums, 13 furent négatifs et 57 positifs (76 %) avec l'une des épreuves à l'antigène cardiolipidique ou avec les deux. Parmi ces 57, 12 furent également positifs au T.P.I. (16 %). Ce dernier pourcentage correspond aux chiffres découverts au cours d'études épidémiologiques antérieures sur les lépreux qui indiquent que 15 à 20 % d'entre eux devaient être considérés comme ayant été atteints de syphilis. On peut donc estimer à 60 % le nombre de fausses positivités à la sérologie classique.

Thivolet, Floch, Rolland et Sohier (90), ont examiné les sérums de 90 lépreux. Avec les épreuves de Kline, Kahn, Kolmer et Debains, ils ont trouvé 50 sérums totalement ou partiellement positifs, (55,5 %), mais 12 seulement (24 %) de ces sérums pouvaient être considérés comme positifs au regard

du T.P.I. Ils obtiennent ainsi 42 % de fausses réactions positives.

Enfin, Ranque et Gallais, sur 40 sérums de lépreux, ont découvert 15 sérologies totalement positives (5) ou dissociées (10) avec un T.P.I. négatif, soit 37,5 % de fausses séropositivités.

Ainsi ces différentes enquêtes révèlent des taux de réactions faussement positives relativement élevés et la lèpre est certainement l'affection qui gêne le plus sérologistes et médecins dans le dépistage de la syphilis.

Le paludisme.

Parmi les grandes endémies exotiques, la malaria occupe le premier rang et nous comprenons l'intérêt du problème des modifications sérologiques chez les paludéens. Cette question a fait l'objet de nombreuses études effectuées dans le monde entier, mais comme pour la lèpre, les résultats sont discordants, les thèses s'opposent et les conclusions restent difficiles.

Il est intéressant de connaître les différentes expériences faites chez des sujets exempts de syphilis après contrôle rigoureux et auxquels on a inoculé le paludisme. Ces expériences nous donnent des pourcentages plus précis que les examens sanguins chez des paludéens, ces derniers pouvant être faussés par l'existence d'une syphilis inaperçue. Aux Etats-Unis, Burney (6), Kitchen (42), Kahn (39), Rein et Kent (82) ont tous trouvé des réactions faussement positives au cours de l'évolution de l'infection.

Kitchen, comme Burney, sur 25 inoculés chez qui on pratique des tests sanguins deux fois par semaine, découvre des réactions positives toutes les fois où apparaissent des manifestations cliniques du paludisme.

Kahn trouve sur 9 personnes inoculées, des sérologies positives vingt jours après le début de la fièvre.

Rein et Kent pratiquent sur 90 sujets de la prison d'Atlanta, les réactions de Kahn, Hinton, Kline-diagnostic, Kline-exclusion, Mazzini, Boerner-Jones-Luckens et un test au cardioli-

pide, soit un total de 44.958 réactions sérologiques. Ces tests sont faits avant l'inoculation de la malaria, chaque jour pendant la crise fébrile, deux ou trois fois par semaine les jours qui suivent, et une fois par semaine plus tard. L'expérience a été poursuivie pendant dix-huit mois. Les résultats publiés par Rein et Kent révèlent que 63,3 % des sujets donnent une réponse positive à un ou plusieurs tests à un moment de l'évolution. Ces fausses réactions apparaissent environ huit jours après l'inoculation et persistent de 2 à 98 jours. Le plus haut pourcentage de séropositivité s'observe avec la réaction de Kahn, le plus faible avec le test de Hinton et le test à l'antigène cardiolipidique.

On constate que les résultats obtenus par plusieurs auteurs varient sensiblement selon les techniques sérologiques utilisées et que pour un même test sanguin les pourcentages diffèrent nettement. Ainsi, avec la réaction de Bordet-Wassermann, Kolmer et Tuft (45) trouvent 20 % de séropositivité, Kingsbury (41) 50 %, Harmsen et Hauer (28), de 70 à 90 %. A l'opposé, des auteurs belges (8-94) pensent qu'il convient de garder toute la valeur spécifique au B.W. en présence de paludisme. Massias (53) en France, est encore plus catégorique et affirme que « le paludisme n'a absolument aucune action sur la réaction de Wassermann, les réactions étant faites en plein accès ou après les accès ».

Dans l'ensemble, il apparaît que les fausses réactions positives sont plus fréquentes avec les tests de floculation qu'avec ceux d'hémolyse. Dans les premiers, les proportions atteignent environ 50 % avec les réactions de Kahn et Mazzini, 6 % avec la réaction de Hinton (Rosenberg [84]). Rein et Kent obtiennent des résultats encore plus intéressants avec un test de floculation récent, à base d'antigène cardiolipidique. Les techniques de fixation du complément, en particulier la réaction de Bordet-Wassermann faite avec des antigènes dont la sensibilité n'atteint pas un taux exagéré, demeurent dans le paludisme d'une fidélité oscillant autour de 5 à 10 %.

La positivité apparaît en général vers le dixième jour suivant l'accès et persiste pendant quatre à six semaines.

Durel, Sausse et Borel (14) ont fait un test de Nelson chez 12 paludéens présentant une sérologie positive. Dix fois la réaction d'immobilisation des tréponèmes s'est révélée positive, les réactions d'hémolyse et de floculation étant toutes positives dans 7 cas, douteuses et discordantes chez trois malades. Il s'agissait donc bien de syphilis authentiques. Deux sujets avaient des réactions de floculation positives et des réactions d'hémolyse négatives; dans ces deux cas le test de Nelson était négatif et il s'agissait de réactions faussement positives dues à l'infection palustre. Enfin, un treizième paludéen présentait une sérologie et un test de Nelson normaux.

Gate, Sohier, Thivolet (25) et leurs collaborateurs, découvrent chez 11 paludéens des sérologies syphilitiques classiques totalement ou partiellement positives, alors que le T.P.I. demeure négatif dans tous les cas.

Ranque et Gallais sur quatre sérums prélevés sur des sujets ayant présenté un paludisme plus ou moins récent, dépistent grâce au T.P.I. une fausse sérologie.

Quelles explications pouvons-nous donner sur l'origine de ces fausses réactions biologiques dans la malaria ? Pour certains auteurs on doit en rechercher la cause dans la concentration alexique du sang paludéen. Ils constatent que le taux de complément tombe pendant la maladie et redevient normal ensuite. Cette hypoaléxie serait due à deux facteurs, d'une part la perturbation de la formation du complément dans l'organisme, d'autre part la fixation du complément *in vivo*.

D'autres auteurs pensent que les fausses réactions positives seraient le résultat de la destruction des cellules avec production de substances lipoïdes dans la circulation.

Sautet (86) remarque que l'anémie palustre peut provoquer l'apparition de fausses sérologies et reprenant l'idée de Touraine il écrit : « nous pensons que seule l'anémie intense, due à la destruction des globules, entraîne de fausses réactions

positives dans le paludisme, les faisant rentrer dans le cadre général de celles dues à toutes les déglobulisations ».

Il semble donc qu'il faille admettre un certain pourcentage de réactions non spécifiques dans les milieux impaludés, que ces positivités se manifestent dans les dix jours suivant les accès fébriles, mais qu'elles sont transitoires et ne persistent guère au-delà de deux mois.

Les rickettsioses.

Le typhus exanthématique n'est pas une maladie tropicale et coloniale puisque de grandes épidémies ont été observées en Europe. En fait sa distribution géographique est mondiale, mais elle existe à l'état endémique en Afrique, en particulier en Algérie et au Maroc.

A la lumière des résultats publiés par divers auteurs, il apparaît que les réactions sérologiques classiques de la syphilis ont une grande tendance à la fausse positivité dans les sérums de typhiques.

Warnecke (99) en Allemagne, pratique pendant la période fébrile et pendant la convalescence de la maladie, une réaction de Bordet-Wassermann, une réaction de Kahn et une réaction de Meinicke tous les quatre jours. Les trois tests se sont révélés positifs dans 83,4 % des cas, le test de Kahn s'avérant le plus sensible. Le virage s'observe à la fin de la période fébrile, en début de convalescence et la positivité est très transitoire.

En Pologne, Stryjecki (88) sur 100 malades atteints de typhus, obtient 100 réactions de Bordet-Wassermann positives avec le procédé de Mac Intosh.

Guthe estime habituelle la fausse positivité.

Les pourcentages (22 à 39 %) cités par Touraine nous semblent plus en rapport avec la réalité.

Les filarioses.

Montestruc classe les infections filariennes parmi les maladies exotiques susceptibles de donner des réactions non spéci-

fiques et TOURAINE considère que les modifications sérologiques s'observent dans environ 11 % des cas.

Chez sept sujets présentant une filariose à Loa-Loa et des réactions sanguines positives, DUREL, SAUSSE et BOREL (15) ont pratiqué un test de NELSON. Dans un cas, sérologie et NELSON étaient positifs; il s'agissait d'une syphilis authentique. Dans cinq cas, le test d'immobilisation était négatif et les réactions sérologiques courantes douteuses ou dissociées. Enfin, un malade, dont les tests sanguins étaient tous positifs après avoir contracté la filariose alors qu'ils étaient négatifs auparavant, présentait un test de NELSON négatif. Le diagnostic de fausse réaction positive s'imposait dans ce cas.

Après avoir étudié le rôle des différentes affections tropicales dans la production des fausses séropositivités avec l'utilisation des techniques sérologiques courantes, nous empruntons à GUTHE un tableau résumant cette importante question. Ces chiffres qui, dans l'ensemble nous paraissent trop élevés, ont été publiés à la suite de vastes enquêtes épidémio-sérologiques effectuées en Ethiopie.

	Fréquence estimée	Durée de la positivité
Individus normaux	0,15 - 0,5 %	Temporaire ou permanente.
Spirochétoses :		
Pian	100 %	Permanente.
Fièvres récurrentes	8 - 20 %	1 à 3 semaines après que la température revient à la normale.
Sodoku	37 %	Pendant la fièvre.
Pinta	60 - 100 %	Permanente.
Bejel	70 %	Permanente.
Leishmanioses :		
Kala Azar	Habituelle	
Leishmaniose cutanée.	20 %	
Paludisme	100 % aux stades aigus	Disparition après 3-4 semaines.
Rickettsioses :		
Typhus exanthématique	Habituelle	Disparition pendant la convalescence.
Fièvre pourprée	Habituelle	
Infections bactériennes :		
Lèpre	60 - 80 %	
Déficiences de la nutrition :		
Hypoprotéinémie	23 %	

Tableau publié par T. GUTHE. *Bulletin OMS.*

Les facteurs biologiques raciaux.

Dans divers pays du monde, des enquêtes sérologiques ont été faites sur de vastes échelles et la lecture des résultats nous

montre que les pourcentages de positivité sont beaucoup plus élevés dans la race noire que chez les blancs.

Aux Etats-Unis, WOLMANN (101) a pratiqué une réaction de KAHN sur 82.070 recrues. Il a trouvé 584 réactions positives, soit 0,71 %. Au deuxième examen, 257 réactions ne se sont pas confirmées et 86 sujets non syphilitiques présentaient encore une sérologie positive, soit 0,10 %. EAGLE (18) sur 40.545 étudiants et étudiantes de 25 Universités américaines, trouve 62 sérologies positives (0,15 %) dont 31 s'avéraient faussement positives.

Par contre les statistiques faites chez les noirs nous donnent des chiffres nettement supérieurs. En Afrique, SULLIARD (89) découvre 27 % de séropositivité chez les Sénégalais, MONTESTRUC (56) 54,5 % à la Martinique, SAUTET (86) 20,3 % à la Guadeloupe. La ville de Birmingham dans l'Alabama (U.S.A.) a fait pratiquer un examen sérologique de tous ses citoyens, soit 287.267 prélèvements. Chez les blancs on a trouvé 2 % de réactions positives et 30 % chez les noirs.

Coment expliquer de tels pourcentages ? Tous les auteurs pensent que l'infection syphilitique est sensiblement plus fréquente chez les noirs que chez les blancs, mais il semble qu'en dehors de la syphilis et de toute autre affection, certains facteurs soient susceptibles de perturber les réactions sérologiques courantes.

La réagine. — Rappelons que les épreuves de diagnostic de la syphilis dépendent de la présence dans le sérum de la « réagine ». MOORE (57) avait pensé définir le rôle de la réagine dans le problème des fausses réactions : « la réagine existe en très petite quantité dans le sérum sanguin de tout individu normal, mais cette quantité est trop petite pour être significative. Cependant, chez un nombre très restreint de sujets, peut-être 1 sur 3.000, il se peut que la quantité existante soit assez grande pour déterminer des épreuves positives transitoires ou même permanentes, en l'absence de syphilis ou d'autre influence extérieure. D'ailleurs à peu près chez 20 % des sujets de la population

adulte, connus comme réacteurs potentiels, divers stimulants étrangers, de nature en général infectieuse, peuvent augmenter la quantité de réagines, à tel point qu'une épreuve faussement positive se produit ».

Nous savons que la réagine est liée aux globulines du sérum. Les globulines elles-mêmes sont divisées en fractions plus ou moins rapidement précipitables par le sulfate d'ammonium et il semble qu'on puisse situer les anticorps dans les gamma globulines.

Rapports entre la sérologie et l'état humoral. — MONNET et BAYLET (55) en Haute-Volta ont étudié l'état humoral du Noir Africain. Comparant aux sérums des blancs, ils constatent les modifications suivantes :

— Un taux de protéines normal ou élevé;
— Une augmentation du taux des globulines;
— Une diminution du taux des sérines;
— Une diminution du rapport sérines/globulines.

D'autres exemples pris dans la bibliographie (54-77) confirment les résultats de MONNET et BAYLET.

Quant à la différenciation des globulines, on note en général un taux de bêta globulines peu perturbé, alors que les gamma globulines sont nettement augmentées. MONNET et BAYLET précisent que « cet équilibre particulier paraît acquis puisqu'il ne se retrouve pas chez le nouveau-né européen ».

Quelles peuvent être les causes de ces modifications humorales ? Deux éléments qui perturbent les constantes physiologiques et pouvant altérer la sérologie, se retrouvent sous les tropiques. Ce sont : l'alimentation et le parasitisme.

1. ALIMENTATION. — Il est classique de citer les syndromes de déficience nutritionnelle parmi les facteurs entraînant des fausses réactions positives et GUTHE note 23 % de fausses positivités dans ces cas. Or, il est certain que le noir d'Afrique est le plus souvent dénutri. Cependant les opinions des auteurs

qui se sont intéressés à cette question s'opposent et la plupart pensent que l'on a surestimé le rôle du régime dans la production de réactions non spécifiques. MONNET et BAYLET constatent que « des régimes alimentaires différents (habitants de brousse, des villes, des écoles) paraissent n'avoir aucune influence sur l'état humoral du Noir ». Il nous paraît donc difficile de tirer des conclusions précises sur ce problème.

2. LE PARASITISME. — Les populations vivant en milieu tropical dans des conditions d'hygiène particulièrement favorables aux infestations, sont hautement parasitées. Comme pour l'insuffisance alimentaire, il apparaît qu'aussi bien le parasitisme intestinal, que le parasitisme sanguin (forme chronique du paludisme) ne modifient en rien la sérologie. C'est du moins l'opinion de MONNET et BAYLET qui ont effectué divers sondages chez les enfants africains.

L'existence de sérologies paradoxales est d'observation courante chez les sujets noirs indemnes de toute infection. Peut-on rattacher ces fausses positivités aux modifications des constantes physiologiques sériques du Noir normal ? Certains pensent que l'hyperglobulinémie peut donner des fausses réactions positives. Au contraire, BAYLET estime « qu'il n'y a aucun parallélisme entre les réactions sérologiques positives et l'état humoral particulier du Noir ». Cette question ne semble pas encore résolue. De même le rôle de l'alimentation et du parasitisme dans l'équilibre humoral de l'Africain est mal précisé et difficile à affirmer.

Intérêt des tests sérologiques modernes en milieu africain.

Il ressort de l'étude précédente que le nombre des réactions non spécifiques est particulièrement élevé en population africaine. Les maladies exotiques et les facteurs ambiants expliquent-ils de tels pourcentages et dans ces conditions quelle valeur accorder à une enquête sérologique systématique chez les habitants de ces pays ?

En dépit de nombreuses investigations, on ne connaît pas encore exactement le mécanisme responsable de la production des sérologies paradoxales. Rein (80) relève trois éléments biologiques pouvant altérer les réponses des tests sanguins chez des individus non syphilitiques.

Soit la présence de substances anticorps analogues à celles qui se produisent au cours de la syphilis.

Soit l'augmentation ou la modification de la fraction globulinique du sérum.

Soit enfin, l'augmentation ou la modification d'une ou plusieurs substances chimiques du sérum.

Du point de vue sérodiagnostic, les différents tests qualitatifs sont souvent en discordance sur un sérum faussement positif, certains étant d'une nette positivité et d'autres négatifs. Ces résultats dissociés varient parfois d'un examen à l'autre et dans la majorité des cas se négativent rapidement. Il importe donc de recommencer fréquemment les examens sanguins et éviter de pratiquer ceux-ci pendant les périodes d'évolution où l'on a le plus de chances de rencontrer les divers facteurs de perturbation sérique.

La cause principale de ces résultats abhérents, semble-t-il, réside dans l'emploi de réactions peu sensibles et peu spécifiques et les tests biologiques modernes à base d'antigène cardiolipidique doivent permettre d'éliminer la plupart des fausses séropositivités. A la lumière des publications récentes, il apparaît que l'utilisation de ces antigènes, dont la sensibilité et la spécificité sont nettement supérieures à celles des antigènes empiriques, apporte une solution intéressante au grave problème des fausses réactions positives. Rappelons l'expérience de Rein et Kent (82) qui inoculent le paludisme à 90 prisonniers et observent le plus faible taux de réactions positives avec un test à l'antigène cardiolipidique. Aragon (1) au Venereal Disease Research Laboratory, montre qu'une fraction de reactions positives ou douteuses est obtenue avec les tests utilisant les antigènes lipoïdiques (Kahn, Eagle, Mazzini, Hinton)

tandis que les tests aux antigènes cardiolipidiques (V.D.L.R., Kline) sont beaucoup plus en rapport avec les contextes cliniques. Israel et Pariente (34) constatent que l'emploi de l'antigène à base de cardiolipide diminue dans une large mesure le nombre des réactions faussement positives, en particulier dans le paludisme. Joulia, Pautrizel et leurs collaborateurs (36-37) qui utilisent depuis plusieurs années les antigènes à base de cardiolipide (réactions de floculation de Kline et du V.D.L.R. et réaction d'hémolyse de Kolmer), montrent que leur emploi permet de diminuer dans des proportions considérables le nombre des fausses réactions positives. Après avoir testé plus de 10.000 sérums chez des donneurs de sang, ils constatent une proportion de 0,3 % de fausses réactions positives au lieu de 5 % avant l'utilisation du cardiolipide.

Ainsi, en associant pour un même sérodiagnostic des réactions de fixation du complément et de floculation utilisant des antigènes cardiolipidiques, nous devons obtenir des résultats beaucoup plus sûrs dans le dépistage de la syphilis.

De plus, la plus grande sensibilité de ces antigènes et le fait que l'on obtient des suspensions antigéniques d'une uniformité suffisante, facilitent les recherches quantitatives par la méthode des dilutions progressives. La transcription des résultats des tests qualitatifs en faiblement, moyennement ou fortement positifs, suivant l'importance de la positivité, ne constitue nullement une interprétation quantitative fidèle car elle n'a souvent aucun rapport avec la richesse en anticorps du sérum examiné. Elle dépend dans bien des cas du phénomène de zone, d'une action anticomplémentaire, etc. Ces tests sérologiques peuvent cependant renseigner sur la teneur du sérum en anticorps. Il faut pour cela se baser :

1° Sur la quantité de complément fixé;

2° Sur l'intensité de la floculation;

3° Sur la dilution la plus forte donnant une réaction positive (réactions de fixation du complément, de floculation, d'immobilisation).

Les auteurs bordelais insistent sur la nécessité des tests quantitatifs dans le diagnostic et la surveillance du traitement de la syphilis et comme le recommandent JOULIA et LAPORTE (35) : « Seule l'étude quantitative dans le temps peut permettre de tirer des conclusions sur l'existence et la marche d'une infection active ». Cependant nous nous intéresserons surtout à l'utilité du dosage des réagines pour déceler les fausses réactions positives et à ce sujet PAUTRIZEL (75) écrit : « les recherches quantitatives sont, en effet, d'une utilité primordiale non seulement pour savoir si une syphilis cède ou résiste à la médication employée contre elle, mais aussi pour déceler les fausses réactions positives provoquées par des affections autres que la syphilis.

» Les individus dont le sérodiagnostic est positif sans le moindre signe clinique, doivent être soumis, pendant six mois au moins, à une surveillance sérologique. Il faut pratiquer sur leur sérum, non seulement des tests qualitatifs en nombre aussi élevé que possible, mais aussi des évaluations quantitatives permettant de tracer la courbe d'évolution de la réagine.

» Si on note un relèvement progressif et prolongé de cette courbe il s'agit d'une syphilis en évolution; si, au contraire, elle est irrégulière ou redescend graduellement au point de devenir négative, le diagnostic de fausse réaction positive peut être posé à coup sûr. Enfin, dans les cas où le titre reste stationnaire, le problème ne peut être résolu, le sujet pouvant ou non être syphilitique ».

Ainsi, en utilisant les tests modernes à base d'antigène cardiolipidique et en suivant l'évolution du taux des réagines par des examens sanguins répétés, on atteint une grande sûre dans le sérodiagnostic de la syphilis. Cependant, il faut reconnaître que ces méthodes n'excluent pas entièrement le risque de réactions non spécifiques et dans ces cas, seul le test d'immobilisation des tréponèmes peut donner une certitude plus grande.

CHAPITRE III

RESULTATS D'UNE ENQUETE SEROLOGIQUE CHEZ DES NORD-AFRICAINS ET DES NOIRS

Les résultats que nous rapportons, ont été obtenus au cours de différentes enquêtes effectuées chez des soldats nord-africains et noirs.

Le sérum de ces sujets a été testé avec des antigènes à base de cardiolipide fournis par l'Institut Pasteur et les réactions utilisées sont le test d'hémolyse de KOLMER, les tests de floculation du V.D,L.R. et de KLINE. Les recherches quantitatives ont été faites avec la réaction de KLINE par la méthode des dilutions progressives. Toutes les réactions ont été pratiquées au laboratoire départemental de sérologie et au laboratoire de la IV[e] Région militaire.

Nous devons au laboratoire de sérologie de la Faculté de Médecine la réalisation des tests d'immobilisation des tréponèmes.

I. — Résultats de l'enquête chez les soldats nord-africains.

1° 115 soldats originaires d'Afrique du Nord et hospitalisés dans les divers services de Robert-Picqué, ont été soumis à des examens sanguins. Précisons qu'aucun de ces sujets ne présentait une infection syphilitique apparente et que nous excluons les malades entrés dans le service de vénéréologie pour syphilis clinique.

Sur les 115 sérums testés, 22 ont donné des réactions positives et 93 étaient négatifs, soit 19 % de séropositivité.

Dans 18 cas, nous n'avons pu comparer les résultats positifs des tests sanguins à ceux du T.P.I. Cependant, les épreuves sérologiques faites simultanément dans les deux laboratoires et renouvelées à différentes reprises, se sont toujours révélées positives et rendent très probables l'existence de syphilis sérologiques.

Dans 4 cas, le T.P.I. confirma les positivités des réactions biologiques.

Parmi les sujets négatifs, un cas est intéressant à étudier:

To... Lakdar.

Entre à l'hôpital pour sérologie positive découverte à l'infirmerie de son régiment au cours d'un examen de donneur de sang :

B.W. : ++.

M.K.R.II : + (réactions utilisant des antigènes empiriques).

Kline : +.

Kahn : ±.

L'étude des antécédents et la clinique ne permettent pas de soupçonner une atteinte syphilitique et le sujet est indemne de toute autre affection. Un examen de selles ne montre pas de parasites intestinaux.

Les tests sanguins pratiqués aux laboratoires départemental de sérologie et de Robert-Picqué s'avèrent constamment négatifs, et malgré l'absence de contrôle par un T.P.I. nous pensons qu'il s'agissait d'une fausse réaction positive imputable à la spécificité insuffisante des réactions faites la première fois.

2° Une deuxième enquête a été effectuée chez 32 soldats nord-africains au camp de Souge et nous a donné les résultats suivants :

— 4 sérologies positives (12,5 %);

— 28 sérologies négatives.

Il nous est difficile d'affirmer avec certitude l'existence d'une infection syphilitique chez les quatre sujets positifs, car un seul examen sanguin fut pratiqué et il n'y eut pas de vérification par le T.P.I.

De cette enquête sérologique chez les Nord-Africains, nous ne tirerons pas de conclusions sur la valeur des techniques utilisées et nous lui accorderons simplement un intérêt statistique. Notons cependant, que dans les quatre cas où le T.P.I. fut réalisé, il confirma les résultats des réactions sérologiques.

Les chiffres de séropositivité découverts (19 % et 12,5 %) correspondent sensiblement à ceux publiés dans les statistiques récentes. Duverne et Peyrot en 1947, au laboratoire de la Ligue antivénérienne de la Loire trouvent 12 % de positifs chez des travailleurs marocains et 15 % chez des travailleurs algériens et tunisiens. Ces mêmes auteurs et Bonnayme (17) en 1948, aboutissent à des résultats voisins, toujours chez des travailleurs nord-africains (16 %). Ninard (65) au cours d'une enquête sérologique en population marocaine, découvre 31 % de positifs chez les Musulmans et 18 % chez les Israélites.

Bien que la fréquence de la syphilis en milieu nord-africain ne soit pas négligeable, ces divers pourcentages sont loin des estimations des premiers médecins travaillant en Afrique du Nord qui considéraient que 90 % de la population musulmane était touchée par le tréponème ou de celles de Lacapere qui, en 1919, trouvait encore 75 % de syphilitiques chez les Arabes qu'il examinait.

II. — **Résultats de l'enquête chez les Noirs.**

Nous avons pratiqué des épreuves sérologiques chez 206 soldats noirs, originaires pour la plupart d'Afrique Occidentale Française et débarqués de fraîche date dans la métropole. Les examens ont porté sur trois groupes différents et nous étudierons successivement les résultats obtenus dans chaque catégorie.

1° Un premier sondage intéressant 39 malades hospitalisés à Robert-Picqué a été fait dans des conditions identiques à celui effectué chez les Nord-Africains hospitalisés, c'est-à-dire que les sujets testés ne présentaient pas de manifestations apparen-

tes de syphilis et que les tests sanguins ont été réalisés dans les deux laboratoires et suivis pendant plusieurs mois.

23 sérums se sont révélés négatifs et 16 positifs, mais dans deux cas, il s'agissait de fausses réactions positives. Donc 14 malades présentaient très probablement une infection syphilitique. Chez 5 d'entre eux un T.P.I. put être pratiqué et confirma les résultats des réactions sérologiques.

Enfin, parmi les examens négatifs avec les tests cardiolipidiques, nous avons trouvé un résultat positif donné par des réactions à base d'antigènes empiriques.

Fausses réactions positives observées avec les antigènes cardiolipidiques.

1er CAS : *Ma... Dosso.*

Hospitalisé en novembre 1951 pour une filariose de Médine. avec présence de deux vers de Guinée : un à la face externe du pied gauche, et un au niveau du creux poplité de la jambe droite.

Un contrôle sérologique systématique est fait le 17 décembre 1951 au laboratoire départemental de sérologie et donne :

Kolmer : ++++.
V.D.L.R. : +++.
Kline : ±.
Kline (Q) : 64.

Le 4 janvier 1952, les tests sanguins sont toujours positifs, mais on constate une chute du taux des réagines.

Kolmer : ++++.
V.D.L.R. : ++++.
Kline : +++.
Kline (Q) : 16.

Aucun traitement antisyphilitique n'est institué, mais le malade reçoit quelques injections de pénicilline aqueuse car la filariose a entraîné une inflammation locale au niveau des membres inférieurs (5 million u.o. en 5 jours).

L'extraction des deux vers est faite le 7 janvier.

Les réactions sérologiques refaites le 17 janvier sont toutes

négatives et un contrôle pratiqué au mois de février confirme la négativité.

Le T.P.I. n'a pas pu être effectué.

Ainsi chez un sujet présentant une filariose, les tests sanguins se révèlent positifs avec un taux de réagines assez élevé et évoluant rapidement vers la négativation après déparasitage. Malgré le traitement pénicillé et l'absence de vérification par le T.P.I., nous pensons qu'il s'agit d'une fausse réaction positive.

2e CAS : *Di... Alian.*

Sérologie systématique (10 octobre 1952).

Kolmer : ±.

V.D.L.R. : ±.

Kline : ±.

Kline (Q) : 1.

T.P.I. (15 octobre 1952) : négatif.

Les tests sanguins n'ont pu être renouvelés, mais le résultat d'une telle sérologie dont toutes les réactions sont douteuses et le taux de réagines très faible, n'était guère en faveur d'une infection tréponémique.

Fausse réaction positive observée avec des antigènes empiriques.

To..., étudiant sénégalais.

Cette observation nous a été donnée par M. le Professeur PAUTRIZEL.

Sérologie faite avec des tests utilisant des antigènes empiriques : positive.

Réactions au cardiolipide (Kolmer, V.D.L.R. et Kline) : négatives.

T.P.I. : négatif.

Cette première enquête nous permettrait d'affirmer l'existence d'une syphilis sérologique chez 14 malades, soit un pourcentage de 36 %.

Six fois le T.P.I. a donné des résultats identiques aux réactions cardiolipidiques et dans un cas a confirmé une réaction non spécifique obtenue avec des antigènes empiriques.

Nous avons observé deux fausses réactions positives avec les tests au cardiolipide, mais notons que dans l'une d'elles tous les tests étaient douteux.

2° Au mois de novembre 1952, nous avons fait des prises de sang chez 67 soldats noirs de passage au camp Guynemer.

Les examens sérologiques ont tous été réalisés au laboratoire départemental de sérologie, mais il n'a pas été possible de contrôler les résultats positifs par le T.P.I., sauf dans un cas, où ce test confirma la positivité des réactions cardiolipidiques.

Nous avons trouvé 47 sérologies négatives et 20 sérologies positives.

Le pourcentage de séropositivité constaté (30 %) est supérieur à celui que nous montrera l'enquête suivante, mais il est probable que le nombre de syphilitiques était plus important dans ce groupe, car il s'agissait de soldats rapatriés d'Extrême-Orient, après un séjour de trois ans en Indochine.

3° Cette dernière enquête qui a été réalisée au mois de juin 1953, nous apporte des conclusions beaucoup plus intéressantes que les précédentes. Des prélèvements sanguins ont été effectués chez 100 soldats du camp Guynemer en provenance d'Afrique Noire et débarqués récemment en France. Un examen médical sommaire ne montra chez aucun d'eux l'existence d'une infection tréponémique ou parasitaire quelconque.

Les sérums ont été soumis à différentes épreuves sérologiques. D'une part, ils ont été testés avec des réactions à base d'antigène cardiolipidique (Kolmer, V.D.L.R., Kline) et d'autre part avec des réactions utilisant des antigènes empiriques : les tests de floculation de Kahn, Meinicke et Vernes. Enfin un T.P.I. a été fait, chaque fois qu'une des réactions classiques s'est révélée positive.

Ainsi du point de vue statistique, nous pourrons fixer un pourcentage exact du nombre de sujets atteints de syphilis et surtout par une étude comparative juger la valeur des diverses techniques utilisées.

Nous envisagerons successivement les résultats obtenus avec le T.P.I., les réactions aux antigènes cardiolipidiques, la réaction de KAHN, de MEINICKE et de VERNES.

1. *Résultats avec le T.P.I. :*

Chez 25 sujets le T.P.I. était positif. Donc la fréquence des syphilis sérologiques constatées dans ce groupe s'établirait à 25 %.

Un T.P.I. était douteux alors que toutes les autres réactions étaient négatives.

2. *Résultats avec les réactions aux antigènes cardiolipidiques :*

26 fois ces tests ont été positifs. Dans 25 cas leur réponse correspondait à celle du T.P.I. et dans 1 cas leur positivité n'a pas été confirmée par le T.P.I. Il s'agirait donc d'une fausse réaction positive.

N° 27.048.

Réactions aux antigènes cardiolipidiques.

Kolmer : ++.

V.D.L.R. : ±.

Kline : ++.

Kline (Q) : 1.

Réactions aux antigènes empiriques.

Kahn : —.

Meinicke : ±.

Vernes : 0.

T.P.I. : négatif.

3. *Résultats avec la réaction de Kahn :*

Ce test a été positif chez 21 sujets (19 positivités nettes et 2 positivités douteuses). Il n'a donné aucune fausse réaction

positive, mais dans 4 cas il s'est révélé négatif alors que les réactions cardiolipidiques et le T.P.I. étaient positifs.

N° 26.199.

Réactions aux antigènes cardiolipidiques.

Kolmer : +++.

V.D.L.R. : ++.

Kline : ++.

Kline (Q) : 2.

Réactions aux antigènes empiriques.

Kahn : —.

Meinicke : +.

Vernes : 0.

T.P.I. : positif.

N° 676.

Réactions aux antigènes cardiolipidiques.

Kolmer : ++.

V.D.L.R. : ±.

Kline : ++.

Kline (Q) : 2.

Réactions aux antigènes empiriques.

Kahn : —.

Meinicke : ++++.

Vernes : 0.

T.P.I. : positif.

N° 93.545.

Réactions aux antigènes cardiolipidiques.

Kolmer : ++++.

V.D.L.R. : ++++.

Kline : ++.

Kline (Q) : 1.

Réactions aux antigènes empiriques.

Kahn : —.

Meinicke : ++++.

Vernes : 0.

T.P.I. : positif.

N° 55.328.

Réactions aux antigènes cardiolipidiques.

Kolmer : ++++.

V.D.L.R. : +++.

Kline : +++.

Kline (Q) : 1.

Réactions aux antigènes empiriques.

Kahn : —.

Meinicke : —.

Vernes : 0.

T.P.I. : positif.

4. *Résultats avec la réaction de* MEINICKE :

Le MEINICKE s'est montré positif dans 45 sérums et 24 fois la positivité n'a pas été confirmée par le T.P.I. Parmi ces 24 MEINICKE, 12 étaient nettement positifs et 12 douteux. Donc ce test nous a donné 12 réactions non spécifiques. Dans les 12 autres cas, le caractère même du résultat ne permettait guère de soupçonner la syphilis.

De plus chez 4 sujets la réaction de MEINICKE était négative contrairement aux réponses des autres tests.

N° 55.328.

N° 241.

Réactions aux antigènes cardiolipidiques.

Kolmer : ++++.

V.D.L.R. : ++++.

Kline : ++++.

Kline (Q) : 8.

Réactions aux antigènes empiriques.

Kahn : ±.

Meinicke : —.

Vernes : 0.

T.P.I. : positif.

N° 7.188.

Réactions aux antigènes cardiolipidiques.

Kolmer : ++++.

V.D.L.R. : +++.
Kline : ++.
Kline (Q) : 2.
Réactions aux antigènes empiriques.
Kahn : ±.
Meinicke : —.
Vernes : 0.
T.P.I. : positif.

N° 592.
Réactions aux antigènes cardiolipidiques.
Kolmer : ++++.
V.D.L.R. : +++.
Kline : ++.
Kline (Q) : 4.
Réactions aux antigènes empiriques.
Kahn : ++.
Meinicke : —.
Vernes : 13.
T.P.I. : positif.

5. *Résultats avec la réaction de Vernes au Péréthynol.*

Dans 15 sérums, le VERNES a donné un résultat positif et dans tous ces cas les réactions cardiolipidiques ainsi que la plupart des autres tests à base d'antigènes empiriques étaient positifs. Ces 15 positivités furent aussi confirmées par le T.P.I.

Chez 10 sujets dont tous les tests sanguins et le T.P.I. étaient positifs, la réaction de VERNES s'est montrée négative. Par contre elle n'a pas donné de fausse réponse positive.

Conclusion. — Ainsi chez un groupe de jeunes soldats noirs, apparemment indemnes de toute infection, une enquête sérologique faite dans des conditions rigoureuses nous a révélé un pourcentage de syphilitiques de 25 % et confirme l'impression que nous avaient laissée les recherches précédentes. Si nous considérons le pourcentage de séropositivité obtenu avec les réactions aux antigènes cardiolipidiques, afin de comparer

leurs résultats avec ceux de l'enquête de novembre 1952, nous trouvons 26 % de sérologies positives au lieu de 30 %. Il apparaît donc que la plupart des sérologies positives découvertes correspondent bien à une infection syphilitique inapparente et nous prouvent la grande fréquence de la syphilis chez les Noirs.

On ne doit pas s'étonner de l'existence de réactions non spécifiques, même avec l'utilisation des tests modernes à base d'antigène cardiolipidique, quand on connaît les nombreux facteurs susceptibles de provoquer des perturbations sériques en milieu tropical. Cependant cette enquête nous a montré que les résultats les plus fidèles ont été obtenus avec les réactions de KOLMER, du V.D.L.R. et de KLINE. Ces dernières se sont révélées positives dans tous les cas où le T.P.I. l'était et n'ont donné qu'une réponse abhérente soit 1 % de fausses réactions positives.

Le test de KAHN s'est montré d'une spécificité égale à celle des tests précédents, mais d'une sensibilité inférieure ayant donné 4 fausses réactions négatives, soit 4 %.

Le MEINICKE et la réaction de VERNES sont apparus nettement inférieurs. En effet, le premier s'est révélé d'une très mauvaise spécificité (12 % de réactions faussement positives et 4 % de fausses réactions négatives), et le second d'une sensibilité très insuffisante : 10 % de fausses réactions négatives.

CONCLUSIONS

Après avoir rappelé les différentes étapes qui ont marqué l'évolution des techniques sérologiques du début de ce siècle à nos jours, nous avons vu le progrès que réalise dans le domaine du sérodiagnostic de la syphilis, l'emploi des réactions modernes à base d'antigène cardiolipidique et du test d'immobilisation des tréponèmes.

Les perfectionnements atteints dans la composition des suspensions antigéniques, grâce à un ajustage rationnel et rigoureux de la substance spécifique du cardiolipide aux substances sensibilisantes, lécithine et cholestérol, et l'adaptation de ces antigènes à des techniques précises, telles que les réactions de KOLMER, du V.D.L.R. et de KLINE, donnent aux tests modernes une sensibilité et une spécificité nettement supérieures à celles des réactions utilisant des antigènes empiriques. L'antigène cardiolipidique présente aussi le gros avantage d'être obtenu à un degré constant d'activité et de donner des résultats suffisamment fidèles pour la surveillance sérologique quantitative.

Le test d'immobilisation des tréponèmes, par sa plus haute spécificité, est d'une grande utilité dans tous les cas où la sérologie classique demeure insuffisante ou trompeuse.

Il nous a semblé intéressant d'étudier et de comparer les résultats obtenus avec les réactions à base d'antigène cardiolipidique et le T.P.I. au cours d'une enquête chez des sujets d'origine africaine. En se rapportant à la littérature médicale, il apparaît qu'en milieu africain où de nombreuses affections exotiques, certains facteurs raciaux et ambiants peuvent provoquer des perturbations sériques, le pourcentage de réactions non spécifiques est plus élevé qu'en aucun autre milieu.

Les différents sondages effectués chez 353 soldats nord-africains et noirs, nous ont permis de constater que dans la plu-

part des cas où le T.P.I. fut réalisé, ce dernier confirma les réponses des tests au cardiolipide, et ainsi d'affirmer que le nombre important de sérologies positives découvertes, correspond à une grande fréquence de syphilis latentes chez ces sujets.

Les deux enquêtes faites chez 147 soldats nord-africains nous ont donné des pourcentages (19 % et 12,5 %) sensiblement égaux à ceux indiqués dans plusieurs statistiques récentes. Nous avons observé une réaction non spécifique avec des tests utilisant des antigènes empiriques.

Chez les 206 soldats noirs examinés, la fréquence de la syphilis s'établit aux alentours de 25 % (30 et 25 %). Les tests cardiolipidiques ont produit une fausse réaction positive nette chez un sujet présentant une filariose de Medine et dans deux cas se sont révélés positifs alors que le T.P.I. était négatif. Une étude comparative de différentes réactions sérologiques pratiquée sur 100 sérums, a montré que les tests à base d'antigène cardiolipidique donnaient les réponses les plus en rapport avec les résultats du T.P.I. (1 % de fausses réactions positives). Parmi les réactions employant des antigènes empiriques, le Kahn nous a paru le plus fidèle malgré une sensibilité inférieure à celle des techniques précédentes (4 % de fausses réactions négatives); le test de Vernes s'est avéré peu sensible (10 % de fausses réactions négatives) et la réaction de Meinicke peu spécifique (12 % de fausses réactions positives).

Il nous semble donc que les tests modernes à base d'antigène cardiolipidique, bien qu'ils n'excluent pas entièrement le risque de réactions non spécifiques, apportent une sûreté suffisante pour la pratique d'examens sérologiques systématiques en milieu africain. De plus, ils ont l'avantage d'être facilement réalisables, alors que le test d'immobilisation des tréponèmes, malgré sa plus grande spécificité, reste une technique délicate, complexe et de faible rendement et ne peut être une méthode d'exploration sérologique pour des recherches systématiques.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes Condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes Confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

VU :
Le 2 décembre 1953.
POUR LE DOYEN,
L'Assesseur :
R. SIGALAS.

Le Président de Thèse :
P. JOULIA.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Bordeaux, le 4 décembre 1953.
Le Recteur :
E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

1. Aragon (H.-A.). — Org. del Minis. de Sal. Pub. y Asist. Soc., 1.949, 2, 187.
2. Arnold (R.-C.) et Mahoney (J.-F.). — United States Public Health Service, 1949, 207.
3. Baudrit (J.). — Thèse Bordeaux, 1951.
4. Baylet (R.). — Méd. Trop., déc. 1950.
5. Boas (H.). — *Wiener Medizinische Wochenschrift*, an. 101, 40, oct. 1951, 769.
6. Burney (L.-E.), Mays (J.-R.) et Iskrant (A.-P.). — *Am. Jl of Public Health*, jan. 1942, 32, 39.
7. Charpy (J.) et Ranque (J.). — Rapport au III[e] colloque de la filiale marseillaise de la Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie. Marseille, 17, 18, 19 oct. 1952. Masson et Cie, édit., 1953, pp. 7 à 23.
8. Chinn (M.). — *Soc. Belge de Méd. Trop.* 1947, 1.
9. Cordier (P.) et Sexe (H.). — *Rev. Fr. Sér. et Chim.*, 1949, 5, 107.
10. Daguet (G.-L.). — Rapport au III[e] colloque de la filiale marseillaise de la Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie. Marseille, 17, 18, 19 octobre 1952. Masson et Cie édit., 1953, pp. 73 à 86.
11. Demanche (R.). — *Par. Méd.*, 24 janv. 1948, 60.
12. Durel (P.). — Rapport au III[e] colloque de la filiale marseillaise de la Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie. Marseille, 17, 18, 19 oct. 1952. Masson et Cie, édit., 1953, pp. 277 à 291.
13. Durel (P.), Daguet (G.), Borel (J.-L.) et Fribourg-Blanc (A.). — *La Rev., du Pratic.*, 1 nov. 1953, 3, 28, 2.017 à 2.029.
14. Durel (P.), Sausse (A.) et Borel (J.-L.). — *British Jl. of Ven. Dis.*, july 1952.

15. Durel (P.), Sausse (A.), Collart (P.), Roiron (V.) et Borel (J.-L.). — *Prophyl. Antiv.*, fév. 1951, 23, 2, 59.
16. Duverne (J.). — *Jl Méd. Lyon*, 20 juill. 1951, 32, 757, 677 à 682.
17. Duverne (J.), Peyrot et Bonnayme. — *Prophyl. Antiv.*, sept. 1949, 21, 9, 426 à 430.
18. Eagle (H.). — *Am. Jl of Syph. Gon. and Ven. Dis.*, Jan. 1941.
19. Ehlers (E.) et Bourret (G.). — *Bull. Soc. Path. Ex.*, 1909, 9.
20. Faget (G.-H.) et Ross (H.). — *Ven. Dis. Inf.*, may 1944, 25, 133.
21. Faure (M.) et Coulon (M.-S.). — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1948, 30, 533.
22. Faure (M.) et Pautrizel (R.). — *An. Inst. Pasteur*, août 1952, 83, 234. Masson et Cie, édit.
23. Fischer (E.) et Storck (H.). — *Arch. f. Derm. und Syph.*, 1949, 191, 417.
24. Garin. — Cours de parasitologie, Lyon.
25. Gate (J.), Sohier (R.), Thivolet (J.), Saucaz-Larame (M.) et Rolland (M.). — *Jl Méd. Lyon*, 20 juill. 1952, 707 à 713.
26. Gayet (A.). — Thèse Marseille, 1952.
27. Guthe (T.). — *Bull. O.M.S.*, 1949, 2, 94.
28. Harmsen (H.) et Hauer (A.) — *Deutsch. Med. Woch.*, fév. 1943, 69, 7, 147.
29. Harris (A.) et Portnoy (J.). — *Ven. Dis. Inform.*, 1944, 25, 353.
30. Harris (A.), Rosenberg (A.) et Delvecchio (E.). — *Jl Ven. Dis. Inform.*, 1948, 29, 72 et 313.
31. Harris (A.), Rosenberg (A.) et Riedel (L.-M.). — *Jl Ven. Dis. Inform.*, 1946, 27, 169.
32. Hasselmann (C.-M.). — *Munchener Med. Woch.*, jan. 1952, 94. 2, 49 à 56.
33. Hazen (H.), Cumming, Sanford, Senear (F.-E.), Simpson (W.-M.) et Von der Lehr. — *Jl Of. Leprosy*, 4, 3, 315.
34. Israël (R.) et Pariente (P.). — *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1949, 65, 121.
35. Joulia (P.) et Laporte (R.). — *Sem. des Hôp.*, 1950.
36. Joulia (P.) et Pautrizel (R.). — *Bull. Soc. Fr. Derm. et Syphi.*, mai-juin 1951, 3, 242-243.
37. Joulia (P.), Pautrizel (R.), Leglise (F.) et Texier (L.). — Rapport au III[e] colloque de la filiale de Marseille de la Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie,

Marseille, 17, 18, 19 oct. 1952. Masson et Cie, édit., 1953, pp. 121 à 130.

38. Joulia (P.), Pautrizel (R.) et Texier (L.). — *Bull. Soc. Fr. Derm. et Siphi.*, 1951, 58, 5, 549 à 551.
39. Kahn (R.-L.). — *Am. Jl Of Clin. Path.*, may 1949, 2, 5, 414.
40. Kahn (R.-L.). et Mac Dermott (E.-B.). — *Jl Lab. and Clin. Med.*, 1948, 33, 1.220.
41. Kingsbury (A.-N.). — *Trop. Dis. Bull.*, may 1937, 441.
42. Kitchen (S.-F.), Weber (E.-L.) et Kupper (W.-H.). — *Jl Am. Med. Assoc.*, 112, april 1939, 1.443
43. Kline (B.-S.). — *Amer. Soc. Clin. Lab. Tech.*, 1947, 1, 11.
44. Kolmer (J.-A.) et Lynch (E.-R.). — *Jl Ven. Dis. Inf.*, 1948, 29, 166.
45. Kolmer (J.-A.) et Tuft. — *Clin. Immun. bistherapy and chemotherapy*, 1941.
46. Levaditi (C.), Vaisman (A.) et Hamelin (A.). — *Presse méd.*, 24 sept. 1952, 59, 1.231.
47. Lloyd (R.-B.) et Mitra (G.-C.). — *Ind. jl of Med. Res.*, Ju. 1926, 14, 135.
48. Lundback (H.). — *Nord. Médecin.*, 1949, 42, 1826.
49. Mac Dearman (S.-C.) et Cottrel (J.-E.). *Am. jl clin. path.*, 1949, 19, 156.
50. Maltaner (E.). — *Am. jl of Trop. med.*, jan. 1941, 145.
51. Maltaner (E.) et Māltaner (F.). — *Jl imm.*, 1945, 51, 195.
52. Māssia (G.). — *Arch. med. soc.*, nov. 1947, 3, 9, 506 à 514.
53. Massias (C.). — *Bull. soc. med. hôp. Paris*, juill. 1948.
54. Mohun (A.-F.). — *Ann. of trop. med. and Parasit.*, 1946, 40, 1, 29.
55. Monnet (A.) et Baylet (R.). — *Méd. trop.*, nov. 1950.
56. Montestruc (E.), Blāche (R.) et Laborde (R.). — *Bull. Soc. Derm. et Syphi.*, 1951.
57. Moore (J.-E.). — *Bull. Soc. derm. et syph.*, 16 juin 1949.
58. Nelson (R.-A.). — *Am. jl hyg.*, 1948, 48, 120.
59. Nelson (R.-A.). — Rapport au III[e] colloque de la filiale de Marseille de la Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie. Marseille, 17, 18, 19 oct. 1952. Masson et Cie, édit. 1953, pp. 87 à 100.

60. Nelson (R.-A.). et Diesendruck (J.-A.). — *Jl of immun.*, 1951, 66, 667.

61. Nelson (R.-A.), Diesenbruck (J.-A.) et Zeuthlin (H.-E.). — *Div. ven. dis. public health serv. of federal sed. Ag.*, 1949, 15.

62. Nelson (R.-A.) et Mayer (M.-M.). — *Jl of. exp. méd.*, 1949, 89, 369.

63. Nelson (R.-A.) et Steinman (H.-C.). — *Proced. soc. exp. biol. med.*, 1948, 68, 588.

64. Nelson (R.-A.), Zeuthlin (H.-E.), Diesendruck (J.-A.) et Austin (P.-G.). — *Am. jl of syphi. gon. and. ven. dis.*, march 1950.

65. Ninard (B.). — *Maroc méd.*, 29, 306, nov. 1950, 1.018 à 1.025.

66. Organisation Mondiale de la Santé. — Série de rapports techniques, 33, Genève, avril 1951.

67. Pangborn (M.-C.). — *Jl biol. chem.*, 1941, 137 à 545.

68. Pangborn (M.-C.). — *Proc. soc. exp. biol. med.*, 1941, 48, 484.

69. Pangborn (M.-C.). — *Jl biol. chem.*, 1942, 143, 247.

70. Pangborn (M.-C.). — *Jl biol. chem.*, 1944, 153, 343.

71. Pangborn (M.-C.). — *Jl biol. chem.*, 1945, 161, 71.

72. Pangborn (M.-C.). — *Jl biol. chem.*, 1947, 168, 351.

73. Pangborn (M.-C.). — Rapports du colloque international sur la syphilis (sept-oct. 1950). O. M. S. Nations Unies.

74. Pautrizel (R.). — Cours d'immunologie générale et de sérologie, 1952, Institut Pasteur.

75. Pautrizel (R.). — Rapports aux Journées nationales de dermatologie et de prophylaxie antivénérienne de Bordeaux, 25-26 mai 1950, 99 à 109.

76. Pineda (E.-V.) et Wade (H.-W). — *Trop. dis. bull.*, 1926, 33, 929.

77. Quinton (N.-H.) et Barnes (H.-D.). — *South African jl of med. and Sc.*, 1942, 7, 42.

78. Radna (R.). — *Ann. soc. Belge de méd. trop.*, 1939, 3, 413.

79. Ranque (J.), Gallais (P.), Depieds (R.) et Moignoux (J.-B.). — Rapport au IIIe colloque de la filiale de Marseille de la Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie. Marseille, 17, 18, 19 oct. 1952. Masson et Cie, édit., 1953, pp. 171 à 220.

80. Rein (C.-R.). — *Prophyl. antiv.*, nov. 1950.

81. Rein (C.-R.) et Bossák (H.-N.). — *Am. jl syph. gon. and Ven. dis.*, 1946, 30, 40.

82. Rein (C.-R.) et Kent (J.-F.). — *Jl am. med. assoc.*, 1947, 133, 1.001 à 1.003.

83. Rice (F.-A.) et Osler (A.-G.). — *Federat. proc.*, 1950, 9, 390.

84. Rosenberg (A.-A.). — *Bull. of U.S. army med. Depart.*, jan. 1945.

85. Sausse (A.) et Borel (L.-J.) — Rapport au IIIe colloque de la filiale de Marseille de la Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie. Marseille, 17, 18, 19 oct. 1952. Masson et Cie, édit., 1953, pp. 65 à 71.

86. Sautet (J.). — *Rev. serv. Santé Publique de la Guadeloupe*, 1951, 2, 55.

87. Storck (H.). — Rapport du colloque international sur la syphilis. (Sept.-oct. 1950). O.M.S. Nations Unies.

88. Stryjecki. — *Acad. polonaise des sc. et les lettres*, jan. 1938, 1.

89. Sulliard. — *Presse méd.*, avril, 1947.

90. Thivolet (J.), Floch (H.), Rolland (M.) et Sohier (R.). — Rapport au IIIe colloque de la filiale de Marseille de la Société française de Dermatologie et de Syphiligraphie. Marseille, 17, 18, 19 oct. 1952. Masson et Cie, édit., 1953, pp. 221 à 223.

91. Touraine (A.). — *Sem. hôp. Paris*, 14 déc. 1949, 25, 92, 3.845 à 3.850.

92. Touraine (A.). — *Concours méd.*, 1947, 22, 2.

93. Touraine (A.). — *Rev. de méd.*, 1920, 103

94. Try (H.-T.). — *Rev. méd. Fr. d'Extrême-Orient*, 1939, 8, 1.005.

95. Turner (T.-B.), Kluth (F--C.), Mac Leod (Ch.) et Windsor (C.-P.). — *Am. jl hyg.*, 1948, 48, 173.

96. Varela (G.) et Orlate (J.). — *Méd. Mexico*, juil. 1950, 30, 608, 316.

97. Vogelsang (Th.). — *Acta path. et microb. Scand.*, 1948, 25, 167.

98. Vogelsang (Th.). — Rapports du colloque international sur la syphilis. (Sept.-oct. 1950), O.M.S. Nations Unies.

99. Warnecke (B.). — *Arch. f. hyg. und Bakt.*, 1943, 129, 167.

100. Wolff (L.) et Teusch (W.). — *Ann. derm. et syph.*, mars-avril 1953, 80, 2, 151.

101. Wolmann (I.). — *The am. jl of. med. sc.*, sept. 1946.